This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

2 AR

© 2002 MicroPatent

MicroPatent® MPI Legal Status Report (By Family)

1. WO2002018335A1 20020307 CYCLIC AMINE DERIVATIVES

Assignee/Applicant: YAMANOUCHI PHARMA CO LTD AP__TORAY INDUSTRIES AP__MORIHIRA KOICHIRO AP__INAMI HIROSHI AP__KUBOTA HIROKAZU AP__YOKOYAMA KAZUHIRO AP__MOROKATA TATSUAKI AP__TAKEUCHI MAKOTO AP__TAKAHASHI TOSHIYA AP__KANEKO MASAYUKI AP__IMAOKA TAKAYUKI AP__TORII YUICHI AP__IURA YOSUKE

Inventor(s) : MORIHIRA KOICHIRO ; INAMI HIROSHI ; KUBOTA HIROKAZU ; YOKOYAMA KAZUHIRO ; MOROKATA TATSUAKI ; TAKEUCHI MAKOTO ; TAKAHASHI TOSHIYA ; KANEKO MASAYUKI ; IMAOKA TAKAYUKI ; TORII YUICHI ; IURA YOSUKE

Priority (No,Kind,Date) : JP2000257451 A 20000828 I

Application(No,Kind,Date): JP0107321 W 20010827

IPC: 7C 07D 207/14 A

Language of Document: JAP

Abstract:

Saturated cyclic amine derivatives each bearing a CH2-D group on the nitrogen atom and a specific group containing a carbocycle or a heterocycle on one of the carbon atoms, or salts thereof (wherein D is optionally substituted aryl, an optionally substituted heterocyclic group, or optionally substituted cycloalkyl). These compounds are useful in the treatment for CCR3-related diseases.

AB__

Legal Status:

Date	+/-	Code	Description
20020307	(+)	AK	DESIGNATED STATES Kind code of corresponding patent document: A1; AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW
20020307	(+)	AL	DESIGNATED COUNTRIES FOR REGIONAL PATENTS Kind code of corresponding patent document: A1; GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG
20020502		121	EP: THE EPO HAS BEEN INFORMED BY WIPO THAT EP WAS DESIGNATED IN THIS

20021028	ENP	APPLICATION ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE IN: : JP; Corresponding patent document: 2002 523453; Kind code of corresponding patent document: A;
20030710	REG	REFERENCE TO NATIONAL CODE : DE; : 8642;
20031105 (-)	122	EP: PCT APP. NOT ENT. EUROP. PHASE

AU8018701A

20020313 Cyclic amine derivatives
Assignee/Applicant: YAMANOUCHI PHARMA CO LTD AP__TORAY INDUSTRIES
Inventor(s) : MORIHIRA KOICHIRO ; INAMI HIROSHI ; KUBOTA HIROKAZU ; YOKOYAMA KAZUHIRO ; MOROKATA TATSUAKI ; TAKEUCHI MAKOTO ; TAKAHASHI TOSHIYA ; KANEKO MASAYUKI ; IMAOKA TAKAYUKI ; TORII YUICHI ; IURA YOSUKE
Priority (No,Kind,Date) : JP2000257451 A 20000828 X ; JP0107321 W 20010827 V
Application(No,Kind,Date): AU8018701 D 20010827
IPC: 7C 07D 207/14 A
Language of Document: NotAvailable
Legal Status: There is no Legal Status information available for this patent

2 AR

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2002年3月7日 (07.03.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/18335 A1

(51) 国際特許分類[7]: C07D 207/14, 451/04, 211/46, 401/06, 401/14, 211/58, 409/14, 403/12, 409/12, 211/34, 211/62, A61K 31/4545, 31/445, 31/4468, 31/4709, 31/4725, 31/55, 31/497, 31/5377, A61P 43/00, 29/00, 37/08, 37/06, 11/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/07321

(22) 国際出願日: 2001年8月27日 (27.08.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-257451 2000年8月28日 (28.08.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP). 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町二丁目2番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 森平浩一郎 (MORIHIRA, Koichiro) [JP/JP]. 井波 寛 (INAMI, Hiroshi) [JP/JP]. 窪田浩一 (KUBOTA, Hirokazu) [JP/JP]. 横山和宏 (YOKOYAMA, Kazuhiro) [JP/JP]. 宝方達昭 (MOROKATA, Tatsuaki) [JP/JP]. 竹内 誠 (TAKEUCHI, Makoto) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 高橋俊也 (TAKAHASHI, Toshiya) [JP/JP]; 〒251-0042 神奈川県藤沢市辻堂新町2-17-22-702 Kanagawa (JP). 金子正之 (KANEKO, Masayuki) [JP/JP]; 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西2-3-8-G2 Kanagawa (JP). 今岡孝之 (IMAOKA, Takayuki) [JP/JP]; 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西2-1-20 Kanagawa (JP). 鳥居裕一 (TORII, Yuichi) [JP/JP]; 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西1-31-17-N102 Kanagawa (JP). 井浦陽介 (IURA, Yosuke) [JP/JP]; 〒248-0036 神奈川県鎌倉市手広1111-303 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 平木祐輔, 外 (HIRAKI, Yusuke et al.); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3F Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

[続葉有]

(54) Title: CYCLIC AMINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 環状アミン誘導体

(57) Abstract: Saturated cyclic amine derivatives each bearing a CH_2-D group on the nitrogen atom and a specific group containing a carbocycle or a heterocycle on one of the carbon atoms, or salts thereof (wherein D is optionally substituted aryl, an optionally substituted heterocyclic group, or optionally substituted cycloalkyl). These compounds are useful in the treatment for CCR3-related diseases.

(57) 要約:

本発明は、窒素原子上に-CH_2-Dで表される基、炭素原子上に、炭化水素環又はヘテロ環を含む特定の基を有する飽和環状アミン誘導体又はその塩に関する（Dは、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環又は置換されていてもよいシクロアルキルを示す。）。本発明化合物は、CCR3が関与する種々の疾患の処置に用いることができる。

WO 02/18335 A1

LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明　細　書

環状アミン誘導体

技術分野

本発明は、医薬、特にCCR3拮抗剤として有用な環状アミン誘導体に関する。

背景技術

喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎、クローン病などの多くの炎症性疾患等の病理学的特徴の一つは炎症組織への好酸球浸潤である。中でも、喘息は気道及び肺内に浸潤する好酸球等の炎症性細胞の活性化により、各種傷害性タンパク、化学伝達物質及び炎症性メディエーターが放出され、気道上皮の破壊と気道過敏性が繰り返し起こる可逆性の炎症性疾患である（Pharmacol. Rev. 50 (4): 515-596, 1998）。

好酸球の活性化を抑制する薬剤としてはプレドニゾロンに代表される糖質コルチコイドが使用されているが、広範囲の細胞に作用するため、長期使用により副腎萎縮、緑内障、骨粗鬆症及び成長遅延等の副作用を伴うことが知られている（Am. J. Med. 98 (2): 196-208, 1995）。

好酸球、肥満細胞、好塩基球及びTh2細胞等の炎症性細胞(以下、「炎症性細胞」と略記することがある)の遊走、活性化、脱顆粒及び種々の炎症性メディエーターの放出には、CCケモカイン受容体のサブタイプであるCCR3が重要な役割を果たしている（J. Clin. Invest. 99 (2): 178-184, 1997、J. Exp. Med. 190 (2): 267-280, 1999、J. Clin. Invest. 100 (5): 1137-1143, 1997、Science 277 (5334): 2005-2007, 1997、Pharmacol. Rev. 52 (1): 145-176, 2000）。CCR3はこれら好酸球等の炎症性細胞に選択的に存在し、CCR3拮抗剤はこれらの炎症性細胞の活性化を選択的に抑制することから、副作用の少ないアレルギー疾患治療薬になると考えられる。

また、アレルギー性鼻炎及び喘息患者に多く見られる副鼻腔炎の鼻茸組織抽出液中には活性化好酸球の浸潤がみとめられ、CCR3のリガンドであるエオタキシン(eotaxin)、エオタキシン-2及びMCP-4が有意に増加していることが知られている（J.

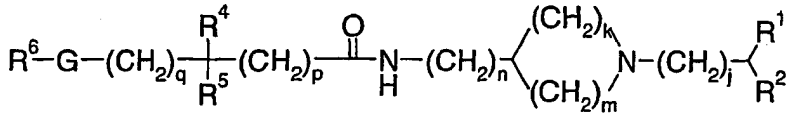
Immunol. 163 (3): 1545-1551, 1999)。また、慢性関節リウマチ患者の末梢血及び滑液中にはCCR3陽性単核球が健常人に比べ有意に増加している(Arthritis Rheum. 44 (5): 1022-1032, 2001)。従って、CCR3拮抗剤は、副鼻腔炎及び慢性関節リウマチの治療薬となり得る。

また、HIVはCCR3を介して細胞内に進入することが知られており、CCR3とリガンドであるウイルスの結合を選択的に抑制することによりHIV感染等のウイルス感染を予防又は治療できる可能性がある(Cell 85(7): 1135-1148, 1996)。更に、CCR3は脳内のマイクログリア細胞上にも発現しており、HIV感染とそれに伴う脳炎及び痴呆症等においてCCR3は重要な働きをしている(Nature 385 (6617): 645-649, 1997)。

CCR3拮抗活性を有する化合物として、キサンテン誘導体(WO98/04554)、ピペラジン、ピペリジン又はピロリジン誘導体(EP-903349、WO00/29377、WO00/31032、WO00/31033、WO00/35449、WO00/35451、WO00/35452、WO00/35453、WO00/35454、WO00/35876、WO00/35877)が報告されている。しかしながら、これらの化合物は、後記本発明化合物が好ましい態様として有する構造上の特徴(即ち、飽和環状アミンを基本骨格とする合計4個の環からなる環状アミン誘導体)を有していない。

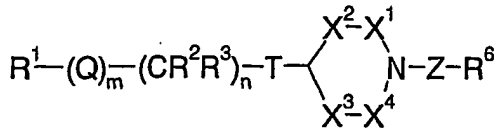
一方、この本発明の好ましい態様である飽和環状アミンを基本骨格とする合計4個の環からなるアミン誘導体がCCR3拮抗作用を有することが、本出願の優先権主張日より後の公開であるWO01/10439号及びWO01/14333号公報に開示されている。

即ち、WO01/10439号公報には、下記化合物が開示されている。



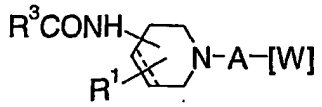
(式中、j及びkは0-2、mは2-4、n、p及びqは0-1、R^1はフェニル等、R^2及びR^4はH等、Gは$-NR^7-CO-$、$-CO-NR^7-$、$-NR^7-SO_2-$又は$-SO_2-NR^7-$等を、R^7はR^5といっしょになってC_2-C_5アルキレン等を、R^6はフェニル、C_{3-8}シクロアルキル、ベンジル基等をそれぞれ示す。詳細は当該公報参照。)

WO01/14333号公報には、下記化合物が開示されている。

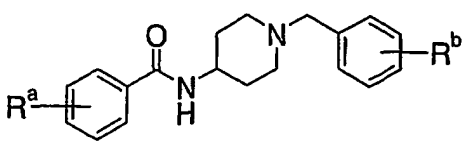


（式中、R^6はハロゲン等で置換されていてもよいアリール等、ZはCH_2等、X^1，X^2，X^3及びX^4はCH_2又はCHR^{12}等（R^{12}はC_{2-3}アルキレン等）を、Tは-CO-NR^{10}-又は-NR^{11}-CO-NR^{10}-等、nは0-6（若しくは、$(CR^2R^3)_n$としてC_{1-4}アルキルで置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル等）、mは0-1、Qは O、S、NR^9、CO、$CONR^9$、NR^9CO又はCH=CHR^7を、R^1はC_{3-7}シクロアルキル(C_{1-6}アルキル)、アリール(C_{1-6}アルキル)、ヘテロサイクリル(C_{1-6}アルキル)、アリールSO_2(C_{1-6}アルキル)、ヘテロサイクリルSO_2(C_{1-6}アルキル)、アリール(C_{1-6}アルキル)SO_2、ヘテロサイクリル(C_{1-6}アルキル)SO_2、アリールオキシ、ヘテロサイクリルオキシ、C_{3-7}シクロアルキル(C_{1-6}アルキルチオ)、-NR^7R^8、-$CONR^{23}R^{24}$、-$SO_2NR^{18}R^{19}$、-SO_2R^{20}又は-COR^{25}等で置換されていてもよい3～14員の環基を、R^7、R^8、R^{18}、R^{19}、R^{23}及びR^{24}はC_{3-7}シクロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル(C_{1-4}アルキル)又はフェニル(C_{1-6}アルキル)等を、R^{20}はC_{3-6}シクロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル(C_{1-4}アルキル)又はフェニル(C_{1-6}アルキル)等を、R^{25}は(ハロゲン、NO_2、CN、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル(C_{1-6}アルキル)、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、SO_2-C_{1-6}アルキル、$CONH_2$、CO_2H及びC_{1-6}アルコキシカルボニル)から選択される基で置換されていてもよいフェニル等を、それぞれ示す。詳細は当該公報参照。）

また、GB-1345872号公報には、抗炎症、血圧低下、及び／又は、抗ヒスタミン作用を有する下記ピペリジン誘導体が開示されている。



当該公報は広範なクレームを有し、Aがメチレン、かつ、R^3が環基である化合物として下記化合物が開示されているが、CCR3拮抗作用に関する開示はない。

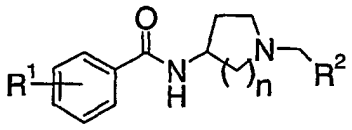


(1) R^a=H, R^b=H (以下、「公知化合物A」とする); (2) R^a=H, R^b=2,6-Cl_2; (3) R^a=H,

R^b=5-AcNH-2-OH; (4) R^a=H, R^b=3,4-(OCH_2O); (5) R^a=4-CH_3, R^b=H及び(6) R^a=4-Cl, R^b=H。

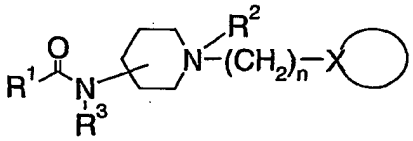
一方、後記、本発明の一般式(Ⅰ)で示される環状アミン誘導体の一部は、以下に示す特許又は文献に開示されている。しかし、当該特許又は文献にはCCR3拮抗作用については開示がない。

即ち、WO98/37064号公報には、ドーパミンD4受容体への作用に基づく抗精神分裂症及び抗不安作用を有する下記化合物が開示されている。



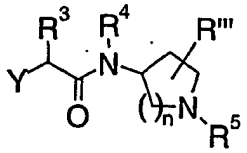
(式中、R^1は、ベンズアミドのフェニル基のメタあるいはパラ位に置換した5又は6員の芳香環又は芳香族複素環を示す。他の記号は前記公報参照。)

EP416581号公報には、Ⅲ型の抗不整脈作用を有する下記化合物が開示されている。



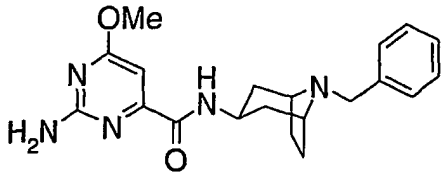
(式中R^1は、アルケニル、アルキニル、アラルケニル、アラルキニル、アリールアミノ、シクロアルキルの縮環したアリール、アリールシクロアルキル、ベンゾフラニル、ベンゾピラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、インデン、イソインデン又はシクロヘテロアルケニルを示す。各記号の詳細は前記公報参照。)

WO98/50534号公報には、カテプシンK等のシステインプロテアーゼ阻害に基づく骨や軟骨の損失阻害作用を有する下記化合物が開示されている。



(式中、R^5はAr-C_{0-6}アルキル等を、YはAr又はNR^1R^2をそれぞれ示す。詳細は当該公報参照。)

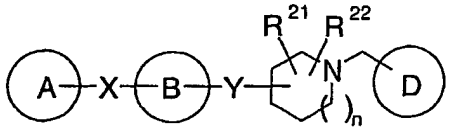
Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther., 19: 105, 1984には、ドーパミン受容体拮抗作用に基づく神経弛緩作用を有する下記化合物が開示されている。



発明の開示

本発明者等は、CCR3に対して拮抗作用を有する化合物について鋭意検討した結果、5～7員の飽和環状アミン誘導体で、窒素原子上にメチレンを介して環基Dを、更に、炭素原子上に好適には２個の環基(A及びB)と特定のリンカー(X及びY)からなる置換基A-X-B-Y-を有する化合物、即ち、好ましい態様として合計4個の環を有することを構造上の特徴とする化合物が優れたCCR3拮抗作用及び好酸球等の炎症性細胞の遊走抑制及び／又は活性化抑制作用を有することを知見して本発明を完成した。

即ち、本発明は、次式（II）で示される新規な環状アミン誘導体又はその塩、並びに該環状アミン誘導体又はその塩を含有する医薬組成物に関する。



(II)

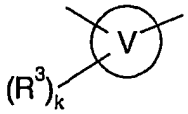
(式中の記号は以下の意味を示す。

A：置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環、置換されていてもよい架橋されたシクロアルキル又は置換されていてもよいシクロアルキル；

X： 結合、$-R^{00}-$、C_{2-6}アルケニレン、C_{2-6}アルキニレン、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-NR^4-$、-CO-、$-CO_2-$、$-CONR^4-$、$-NR^4CO-$、$-NR^4-CO_2-$、$-NR^4-CO-NR^5-$、$-NR^4SO_2-$、$-SO_2NR^4-$、-O-CO-、$-O-CO-NR^4-$、$-R^{00}-O-$、$-R^{00}-S-$、$-R^{00}-SO-$、$-R^{00}-SO_2-$、$-R^{00}-NR^4-$、$-R^{00}-CO-$、$-R^{00}-O-CO-$、$-R^{00}-CO_2-$、$-R^{00}-CONR^4-$、$-R^{00}-NR^4CO-$、$-R^{00}-NR^4-CO_2-$、$-R^{00}-NR^4-CO-NR^5-$、$-R^{00}-NR^4SO_2-$、$-R^{00}-SO_2NR^4-$、$-R^{00}-O-CO-NR^4-$、$-O-R^{00}-$、$-S-R^{00}-$、$-SO-R^{00}-$、$-SO_2-R^{00}-$、$-NR^4-R^{00}-$、$-CO-R^{00}-$、$-CONR^4-R^{00}-$、$-NR^4CO-R^{00}-$、$-NR^4-CO-NR^5-R^{00}-$、$-NR^4SO_2-R^{00}-$、$-SO_2NR^4-R^{00}-$又は$-O-CO-NR^4-R^{00}-$；

R^{00}： 置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン；

R^4及びR^5：同一又は互いに異なって、H又はC_{1-6}アルキル；或いはR^4とR^5が一体となってそれらが結合する原子とともに含窒素飽和ヘテロ環；

B：  ；

V： 炭化水素環及び５～６員の単環～三環式ヘテロ環から選択される環からなる二価基；

R^3： ハロゲン、$-R^0$、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、-OH、-SH、$-N(R^4)_2$、-CHO、$-CO_2R^4$、$-CON(R^4)_2$、$-NR^4CO-R^0$、$-NR^4CO-$(置換されていてもよいアリール)、$-NR^4-CO-NR^5-R^0$、$-NR^4SO_2-R^0$、$-NR^4SO_2-$(置換されていてもよいアリール)、$-O-R^0$、$-S-R^0$、$-SO-R^0$、$-SO_2-R^0$、$-SO_2NR^4-R^0$又は$-SO_2NR^4-$(置換されていてもよいアリール)；

R^0： 置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；

k： 0、1又は2；

Y：$-CONR^4-$、$-NR^4CO-$、$-NR^4-CO_2-$、-CO-、$-R^{00}-NR^4CO-$、$-C_{2-6}$アルケニレン$-CONR^4-$、$-C_{2-6}$アルケニレン$-NR^4CO-$、$-C_{2-6}$アルキニレン$-CONR^4-$、$-C_{2-6}$アルキニレン$-NR^4CO-$、$-O-R^{00}-CONR^4-$、$-O-R^{00}-NR^4CO-$、$-S-R^{00}-CONR^4-$、$-S-R^{00}-NR^4CO-$、$-SO-R^{00}-CONR^4-$、$-SO-R^{00}-NR^4CO-$、$-NR^4-R^{00}-NR^4CO-$、$-SO_2NR^4-$、$-R^{00}-SO_2NR^4-$、$-NR^4CONR^5-$、$-CO_2-$、$-O-CO-NR^4-$、$-O-R^{00}-$、$-R^{00}-O-$、$-C(=N-CO_2C_{1-4}$アルキル$)-NR^4-$、$-C(=N-SO_2C_{1-4}$アルキル$)-NR^4-$、$-C(=N-SO_2NH_2)-NR^4-$、$-C(=CH-NO_2)-NR^4-$又は$-C(=N-CN)-NR^4-$；

R^{21}及びR^{22}：同一又は互いに異なって、-H、$-R^0$、ハロゲン、-OH、$-O-C_{1-6}$アルキル、-CN、$-CONH_2$、$-CO_2H$又は$-CO_2-C_{1-6}$アルキル；或いはR^{21}及びR^{22}が一体となってオキソ基を形成してもよく、或いはR^{21}及びR^{22}が一体となってヘテロ原子で中断されていてもよいC_{1-6}アルキレンとしてR^{21}及びR^{22}が結合する環とスピロ環又は架橋環を形成してもよい；

n： 0、1又は2；

D： 置換基R^1を1～5個有する、単環又は二環式アリール；

R^1：-R^{11}、-Z^1-R^0又は-Z^2-R^{12}で示される基；

R^{11}：ハロゲン、-CN、-R^0、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環又は置換されていてもよいシクロアルキル；

Z^1：-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-NR^4-、-CO-、-CO_2-、-$CONR^4$-、-NR^4CO-、-NR^4-CO-NR^5-、-NR^4SO_2-、-SO_2NR^4-、-NR^4-CO_2-、-R^{00}-O-、-R^{00}-S-、-R^{00}-SO-、-R^{00}-SO_2-、-R^{00}-NR^4-、-R^{00}-CO-、-R^{00}-$CONR^4$-、-R^{00}-NR^4CO-、-R^{00}-NR^4-CO-NR^5-、-R^{00}-NR^4SO_2-、-R^{00}-SO_2NR^4-又は-R^{00}-O-CO-NR^4-；

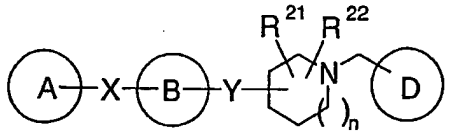
Z^2：-R^{00}-、C_{2-6}アルケニレン、C_{2-6}アルキニレン、-O-R^{00}-、-S-R^{00}-、-SO-R^{00}-、-SO_2-R^{00}-、-NR^4-R^{00}-、-CO-R^{00}-、-$CONR^4$-R^{00}-、-NR^4CO-R^{00}-、-NR^4-CO-NR^5-R^{00}-、-NR^4SO_2-R^{00}-、-SO_2NR^4-R^{00}-、-NR^4-CO_2-R^{00}-又はZ^1に記載の基；

R^{12}：H、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環又は置換されていてもよいシクロアルキル。

但し、下記に示す化合物を除く。

Yが-$CONR^4$-又は-NR^4CONR^5-であり、かつ、(i) Xが結合、-R^{00}-、-O-、-R^{00}-SO_2-又は-SO_2-R^{00}-、(ii) Xが-SO_2-、-NR^4-、-NR^4CO-、-NR^4SO_2-、-NR^4-R^{00}-又は-R^{00}-S-、かつ、Aが無置換のシクロアルキル、(iii) Xが-R^{00}-NR^4-、-R^{00}-NR^4-CO-又は-R^{00}-NR^4SO_2-、かつ、Aが無置換のシクロアルキル又は無置換のフェニル、(iv) Xが-CO-、かつ、Aが(ハロゲン、NO_2、CN、C_{1-6}アルキル、ハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキレン-フェニル、O-C_{1-6}アルキル、O-(ハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキル)、SO_2-C_{1-6}アルキル、$CONH_2$、CO_2H及びCO_2-C_{1-6}アルキル)から選択される基のみで置換されていてもよいフェニル、又は、(v) Xが-SO_2-、-CO-又は-R^{00}-CO-、R^{21}及びR^{22}がともにH、かつ、Bが環原子である窒素原子を介してXと結合し、更に当該窒素原子と隣接する炭素原子を介してYと結合する含窒素飽和ヘテロ環である化合物。以下同様。)

更に、本発明は、次式（Ｉ）で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を含有するCCR3拮抗剤にも関する。



（Ｉ）

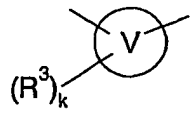
(式中の記号は以下の意味を示す。

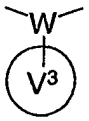
A：H、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環、置換されていてもよい架橋されたシクロアルキル又は置換されていてもよいシクロアルキル；

X：結合、$-R^{00}-$、C_{2-6}アルケニレン、C_{2-6}アルキニレン、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-NR^4-$、-CO-、$-CO_2-$、$-CONR^4-$、$-NR^4CO-$、$-NR^4-CO_2-$、$-NR^4-CO-NR^5-$、$-NR^4SO_2-$、$-SO_2NR^4-$、-O-CO-、$-O-CO-NR^4-$、$-R^{00}-O-$、$-R^{00}-S-$、$-R^{00}-SO-$、$-R^{00}-SO_2-$、$-R^{00}-NR^4-$、$-R^{00}-CO-$、$-R^{00}-O-CO-$、$-R^{00}-CO_2-$、$-R^{00}-CONR^4-$、$-R^{00}-NR^4CO-$、$-R^{00}-NR^4-CO_2-$、$-R^{00}-NR^4-CO-NR^5-$、$-R^{00}-NR^4SO_2-$、$-R^{00}-SO_2NR^4-$、$-R^{00}-O-CO-NR^4-$、$-O-R^{00}-$、$-S-R^{00}-$、$-SO-R^{00}-$、$-SO_2-R^{00}-$、$-NR^4-R^{00}-$、$-CO-R^{00}-$、$-CONR^4-R^{00}-$、$-NR^4CO-R^{00}-$、$-NR^4-CO-NR^5-R^{00}-$、$-NR^4SO_2-R^{00}-$、$-SO_2NR^4-R^{00}-$又は$-O-CO-NR^4-R^{00}-$；

R^{00}：置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン；

R^4及びR^5：同一又は互いに異なって、H又はC_{1-6}アルキル；或いはR^4とR^5が一体となってそれらが結合する原子とともに含窒素飽和ヘテロ環；

B：

又は

；

V： 炭化水素環及び5～6員の単環～三環式ヘテロ環から選択される環からなる二価基；

V^3： 炭化水素環及びヘテロ環から選択される単環～三環式の環基；

R^3： ハロゲン、$-R^0$、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、-OH、-SH、$-N(R^4)_2$、-CHO、$-CO_2R^4$、$-CON(R^4)_2$、$-NR^4CO-R^0$、$-NR^4CO-$(置換されていてもよいアリール)、$-NR^4-CO-NR^5-R^0$、$-NR^4SO_2-R^0$、$-NR^4SO_2-$(置換されていてもよいアリール)、$-O-R^0$、$-S-R^0$、$-SO-R^0$、$-SO_2-R^0$、$-SO_2NR^4-R^0$又は$-SO_2NR^4-$(置換されていてもよいアリール)；

R^0： 置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；

k： 0、1又は2；

W： CH又はN；

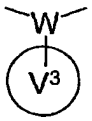
Y：$-CONR^4-$、$-NR^4CO-$、$-NR^4-CO_2-$、-CO-、$-R^{00}-CONR^4-$、$-R^{00}-NR^4CO-$、$-C_{2-6}$ア

ルケニレン-$CONR^4$-、-C_{2-6}アルケニレン-NR^4CO-、-C_{2-6}アルキニレン-$CONR^4$-、-C_{2-6}アルキニレン-NR^4CO-、-O-R^{00}-$CONR^4$-、-O-R^{00}-NR^4CO-、-S-R^{00}-$CONR^4$-、-S-R^{00}-NR^4CO-、-SO-R^{00}-$CONR^4$-、-SO-R^{00}-NR^4CO-、-NR^4-R^{00}-$CONR^4$-、-NR^4-R^{00}-NR^4CO-、-SO_2NR^4-、-R^{00}-SO_2NR^4-、-NR^4CONR^5-、-CO_2-、-O-CO-NR^4-、-O-R^{00}-、-R^{00}-O-、-C(=N-CO_2C_{1-4}アルキル)-NR^4-、-C(=N-SO_2C_{1-4}アルキル)-NR^4-、-C(=N-SO_2NH_2)-NR^4-、-C(=CH-NO_2)-NR^4-又は-C(=N-CN)-NR^4-；

R^{21}及びR^{22}：同一又は互いに異なって、-H、-R^0、ハロゲン、-OH、-O-C_{1-6}アルキル、-CN、-$CONH_2$、-CO_2H又は-CO_2-C_{1-6}アルキル；或いはR^{21}及びR^{22}が一体となってオキソ基を形成してもよく、或いはR^{21}及びR^{22}が一体となってヘテロ原子で中断されていてもよいC_{1-6}アルキレンとしてR^{21}及びR^{22}が結合する環とスピロ環又は架橋環を形成してもよい；

n： 0、1又は2；

D： 置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環又は置換されていてもよいシクロアルキル。

但し、Bが  で示される基のとき、Xは結合、かつ、Aは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環又は置換されていてもよいシクロアルキルを表す。また、AがH、Xが結合、Bがフェニル、かつ、YがCONHの場合、Dはフェニル以外の基を表す。更に、下記に示す化合物を除く。

Yが-$CONR^4$-又は-NR^4CONR^5-であり、かつ、(i) Xが結合、-R^{00}-、-O-、-R^{00}-SO_2-又は-SO_2-R^{00}-、(ii) Xが-SO_2-、-NR^4-、-NR^4CO-、-NR^4SO_2-、-NR^4-R^{00}-又は-R^{00}-S-、かつ、Aが無置換のシクロアルキル、(iii) Xが-R^{00}-NR^4-、-R^{00}-NR^4-CO-又は-R^{00}-NR^4SO_2-、かつ、Aが無置換のシクロアルキル又は無置換のフェニル、(iv) Xが-CO-、かつ、Aが(ハロゲン、NO_2、CN、C_{1-6}アルキル、ハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキレン-フェニル、O-C_{1-6}アルキル、O-(ハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキル)、SO_2-C_{1-6}アルキル、$CONH_2$、CO_2H及びCO_2-C_{1-6}アルキル)から選択される基のみで置換されていてもよいフェニル、又は、(v) Xが-SO_2-、-CO-又は-R^{00}-CO-、R^{21}及びR^{22}がともにH、かつ、Bが環原子である窒

素原子を介してXと結合し、更に当該窒素原子と隣接する炭素原子を介してYと結合する含窒素飽和ヘテロ環である化合物。以下同様。）

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「C_{1-6}アルキル」は、直鎖状又は分枝状のいずれでもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられる。好ましくは炭素数１～４のアルキル基であり、更に好ましくは、メチル、エチル及びイソプロピルである。「C_{1-6}アルキレン」は、直鎖状又は分枝状のいずれでもよく、好ましくは炭素数１～４のアルキレンであり、更に好ましくはメチレン及びエチレンである。「C_{2-6}アルケニレン」は、直鎖状又は分枝状のいずれでもよく、好ましくは炭素数２～４のアルケニレンであり、更に好ましくは-CH=CH-である。「C_{2-6}アルキニレン」は、直鎖状又は分枝状のいずれでもよく、好ましくは炭素数２～４のアルキニレンであり、更に好ましくは-C≡C-である。「ハロゲン」は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ及びＩを示す。

「アリール」は、好ましくは炭素数６～１４の単環～三環式アリールであり、更に好ましくはフェニル及びナフチルである。「シクロアルキル」は、好ましくは炭素数３～８のシクロアルキルであり、更に好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。「架橋されたシクロアルキル」は、好ましくは炭素数６～１０の二環～三環式炭化水素基であり、更に好ましくはノルボルニルである。また、「炭化水素環基」とは、好ましくは炭素数３～２０の単環～三環式炭化水素環基であり、飽和環、芳香環、及びその部分的に水素化された環基を包含し、前記「アリール」、「シクロアルキル」、「架橋されたシクロアルキル」に加え、「シクロアルキルとアリールの縮環した基」を含む。「シクロアルキルとアリールの縮環した基」とは、例えば、インダニル、テトラヒドロナフチル等が挙げられる。

「ヘテロ環基」としては、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を１～４個含有する５～７員の単環～三環式ヘテロ環基であり、飽和環、芳香環、及びその部分的に水素化された環基を包含する。好ましくは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロリジル、チエニル、フリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、キノ

リル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、クロマニル基が挙げられる。また、前記ヘテロ環は、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を１～４個含有する架橋されたヘテロ環を包含し、当該架橋環としては、3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル等が挙げられる。「含窒素飽和ヘテロ環基」としては、前記「ヘテロ環」の内、環原子として少なくとも１個の窒素原子を有し、更にO、S及びNから選択されるヘテロ原子を１個有してもよい飽和ヘテロ環基を示す。

「炭化水素環からなる二価基」、「ヘテロ環からなる二価基」とは、前記「炭化水素環基」又は「ヘテロ環基」の任意の位置に結合手を有する二価基を意味し、基の種類により、1,1-、1,2-、1,3-、1,4-、2,3-又は4,4-ジイル等の置換位置が任意に選択できる。例えば、「フェニルからなる二価基」とは、1,2-、1,3-又は1,4-フェニレンを示し、「シクロアルキルからなる二価基」又は「ヘテロ環からなる二価基」としては、例えば、シクロヘキサン-1,1-ジイル、ピロリジン-1,2-ジイル、ピリジン-2,3-ジイル、ピペリジン-4,4-ジイル、ピペラジン-1,4-ジイル等が挙げられる。

「置換されていてもよい」とは、「無置換」あるいは「同一又は異なる置換基を1～5個有していること」を示す。

例えば、「置換されていてもよいC_{1-6}アルキル」及び「置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン」における置換基としては、好ましくは下記a群に示す基であり、特に好ましくは、ハロゲン及びO-C_{1-6}アルキルである。

a群：-ハロゲン、-シクロアルキル、-ヘテロ環、-アリール、-OH、-O-C_{1-6}アルキル、-O-アリール、-O-シクロアルキル、-O-ヘテロ環、-NH-アリール、-NH-シクロアルキル、-NH-ヘテロ環、-NH_2、-NH-C_{1-6}アルキル、-N(C_{1-6}アルキル)$_2$、-$CONH_2$、-CONH-C_{1-6}アルキル、-NHCO-C_{1-6}アルキル、-CON(C_{1-6}アルキル)$_2$、-CO_2-C_{1-6}アルキル、-CO_2H、-SO_3H、-SO_2NH_2、-NO_2及び-CN。

また、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロ環」、「置換されていてもよい架橋されたシクロアルキル」及び「置換されていてもよいシクロアルキル」における置換基としては、好ましくは-C_{1-6}アルキル、-ハロゲン

で置換されたC_{1-6}アルキル（CF_3等）、-OHで置換されたC_{1-6}アルキル、-COOHで置換されたC_{1-6}アルキル、-$CONH_2$で置換されたC_{1-6}アルキル、-CNで置換されたC_{1-6}アルキル及び前記a群に示される基より選択される基である。更に、また、「置換されていてもよいシクロアルキル」における別の好ましい置換基としては、ハロゲン、OH、CN、NO_2、NH_2、$CONH_2$、CO_2-C_{1-3}アルキル、ハロゲンで置換されていてもよいC_{1-3}アルキル、O-(ハロゲンで置換されていてもよいC_{1-3}アルキル)及びSO_2-(ハロゲンで置換されていてもよいC_{1-3}アルキル)から選択される基で置換されたフェニル基である。

「ヘテロ原子で中断されていてもよいC_{1-6}アルキレン」とは、C_{1-6}アルキレン或いは、C_{1-6}アルキレンの途中又は末端にO, S及びNから選択されるヘテロ原子１個又は２個が挿入された基を表し、該S原子は酸化されて（SO又はSO_2）いてもよく、N原子はH又はC_{1-6}アルキルを有する。例えば、-CH_2CH_2-、-O-CH_2CH_2-、-CH_2-O-CH_2-、-O-CH_2CH_2-O-、-CH_2-S-CH_2-、-CH_2-S(O)-CH_2-、-CH_2-N(CH_3)-CH_2-が挙げられ、好ましくは-CH_2CH_2-及び-CH_2-O-CH_2-である。

本発明化合物（Ｉ）又は（Ⅱ）において、置換基R^1又はR^3が複数個存在する場合があるが、複数のR^1又は複数のR^3はそれぞれ互いに異なっていてもよい。

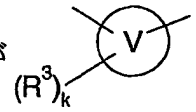
本発明化合物（Ｉ）又は（Ⅱ）において、好ましい化合物は以下の化合物である：

(i) Aが、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環又は置換されていてもよいシクロアルキルである化合物。更に好ましくは、置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよいヘテロ環である化合物。ここに、前記、アリール、ヘテロ環及びシクロアルキルにおける好ましい置換基は、ハロゲン、OH、CN、NO_2、NH_2、$CONH_2$、CO_2-C_{1-3}アルキル、ハロゲンで置換されていてもよいC_{1-3}アルキル、O-(ハロゲンで置換されていてもよいC_{1-3}アルキル)及びSO_2-(ハロゲンで置換されていてもよいC_{1-3}アルキル)から選択される基であり、当該置換基を1～5個、好ましくは1～3個有してもよい。特に、当該置換基を１個以上有する場合は、Xと結合する環原子の隣接環原子上(例えば、フェニル基の2位)に少なくとも１個の置換基を有する化合物が好ましい。

或いは、Aが、１位に置換基を有するシクロアルキルである化合物。ここに、好ましい置換基はフェニル基であり、当該フェニル基は、1～5個、好ましくは1

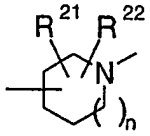
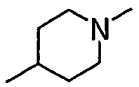
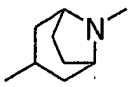
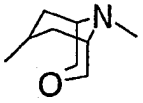
～3個のハロゲン、OH、CN、NO_2、NH_2、$CONH_2$、CO_2-C_{1-3}アルキル、ハロゲンで置換されていてもよいC_{1-3}アルキル、O-(ハロゲンで置換されていてもよいC_{1-3}アルキル)及びSO_2-(ハロゲンで置換されていてもよいC_{1-3}アルキル)から選択される基で置換されていてもよい。

(ii) Xが、結合、-R^{00}-、-O-、-S-、-SO-、-CO-、-$CONR^4$-、-NR^4CO-、-SO_2NR^4-、-R^{00}-O-、-R^{00}-S-、-R^{00}-SO_2-、-R^{00}-CO-、-R^{00}-$CONR^4$-、-R^{00}-NR^4CO-、-O-R^{00}-、-S-R^{00}-、-SO-R^{00}-又は-NR^4-R^{00}-である化合物。ここに、R^{00}としてはC_{1-3}アルキレン、特にCH_2が好ましい。また、R^4及びR^5としては、CH_3又はHが好ましい。

(iii) Bが  で示される化合物。更に好ましくは、Vがフェニルからなる二価基又は５～６員の単環ヘテロ環からなる二価基である化合物。当該単環ヘテロ環としては、少なくとも1個以上の窒素原子を有するヘテロ環が好ましく、例えば、ピリジン、ピラジン、イミダゾール、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ピラゾリジンが挙げられる。更に、当該ヘテロ環が含窒素飽和ヘテロ環の場合、結合するX又はYの少なくとも一方と、環原子である窒素原子を介して結合するのが好ましい。

(iv) Yが、-$CONR^4$-、-NR^4CO-、-NR^4-CO_2-、-CO-、-R^{00}-$CONR^4$-、-R^{00}-NR^4CO-、-C_{2-6}アルケニレン-$CONR^4$-、-C_{2-6}アルケニレン-NR^4CO-、-C_{2-6}アルキニレン-$CONR^4$-、-C_{2-6}アルキニレン-NR^4CO-、-O-R^{00}-$CONR^4$-、-O-R^{00}-NR^4CO-、-S-R^{00}-$CONR^4$-、-S-R^{00}-NR^4CO-、-SO-R^{00}-$CONR^4$-、-SO-R^{00}-NR^4CO-、-NR^4-R^{00}-$CONR^4$-、-NR^4-R^{00}-NR^4CO-、-SO_2NR^4-、-R^{00}-SO_2NR^4-又は-NR^4CONR^5-である化合物。より好ましくは、-$CONR^4$-、-NR^4CO-、-NR^4-CO_2-、-CO-、-SO_2NR^4-又は-NR^4CONR^5-である化合物。更に好ましくは、-$CONR^4$-、-NR^4CO-又は-NR^4CONR^5-、特に好ましくは、-$CONR^4$-又は-NR^4CO-である化合物。

或いは、Yが、-CO_2-、-O-CO-NR^4-、-O-R^{00}-、-R^{00}-O-又は-C(=N-CN)-NR^4-である化合物。更に好ましくは、-O-R^{00}-、-R^{00}-O-又は-C(=N-CN)-NR^4-である化合物。

(v)  部が  、  又は  である化合物。

(vi) Dが、（ハロゲン、CN、ハロゲン又はOHで置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン又はOHで置換されていてもよいアリール、ハロゲン又はOHで置換されていてもよいヘテロ環及び-Z^1-(ハロゲン又はOHで置換されていてもよいアリール)）から選択される1～5個の置換基を有するフェニル又はナフチルである化合物。ここに、Z^1としては、O、S、C_{1-3}アルキレン、O-C_{1-3}アルキレン及びC_{1-3}アルキレン-Oが好ましい。より好ましくは、Dが、ハロゲン又はOHで置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、CN及びハロゲンから選択される置換基で置換されたナフチル、更に好ましくは、少なくとも6位が前記置換基で置換されたナフチルである化合物、特に好ましくは、6-フルオロナフタレン-2-イルである化合物。

本発明化合物（Ｉ）又は（Ⅱ）のうち、最も好ましい化合物としては以下の化合物が挙げられる：

(S)-N2-(2-クロロフェニル)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、(S)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-N2-(2-ニトロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、(S)-N2-(2,6-ジクロロフェニル)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、(S)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-N2-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、(S)-N2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、(S)-N2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、(S)-N2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-N1-{1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、(S)-N2-(2-シアノフェニル)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ

ン-3-イル}ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-2-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド、2-[(2-クロロフェニル)スルファニル]-N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ベンズアミド、(S)-2-[(2-シアノフェノキシ)メチル]-N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ピロリジン-1-カルボキサミド、(S)-1-(N-シアノ-N'-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}カルバミミドイル)-N-(2-シアノフェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド、N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-2-ヒドロキシ-6-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド、2-(アゼパン-1-カルボニル)-N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ベンズアミド、N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-3-(ピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-カルボキサミド及び2-(3-アザビシクロ [3.2.2]ノナン-3-カルボニル)-N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ベンズアミド。

本発明化合物（Ｉ）及び（Ⅱ）（以下、単に「本発明化合物」と略記することがある）は、置換基の種類によっては、幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明はこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物を包含する。更に本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があり、不斉炭素原子に基づく異性体が存在しうる。本発明はこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。

また、本発明化合物（Ｉ）及び（Ⅱ）には、生体内において本発明化合物又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグも全て包含される。本発明のプロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」（廣川書店、1990年）第７巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

また、本発明化合物（Ｉ）及び（Ⅱ）は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、薬学的に許容される塩であり、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイ

レン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。更に、本発明は、本発明化合物（Ｉ）及び（II）並びにその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

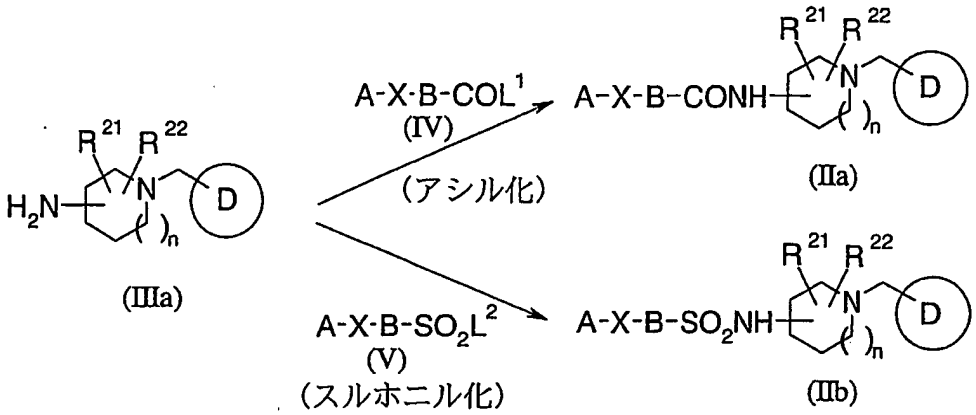
（製造法）

本発明化合物（Ｉ）及び（II）並びにその塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。その後、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては、例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基として、例えばグリーン（Greene）及びウッツ（Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synthesis（第２版）」に記載の保護基を、反応条件に応じて適宜用いればよい。

本発明のCCR3拮抗剤の有効成分となる前記式（Ｉ）で示される環状アミン誘導体の一部の化合物は、前記、WO98/37064、EP-416581、GB-1345872、WO98/50534号公報及びEur. J. Med. Chem. - Chim. Ther., 19: 105, 1984に開示されており、それらに開示の方法で容易に入手できる。

以下、本発明の新規化合物（II）の代表的な製造法を説明する。

第１製法



（式中、L^1及びL^2はOH又は脱離基を示す。以下同様。）

本製法は、化合物（IIIa）を化合物（IV）と反応させることにより（IIa）を、また、化合物（V）と反応させることにより(IIb)を得る方法である。ここで、L^1の脱離基としては、例えばハロゲン、フェニルスルファニル、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ、フェノキシ、ハロゲンあるいはニトロ基を置換基として有するフェノキシ、C_{1-6}アルキル-CO-O、C_{1-6}アルキル-O-CO-O、アジド基等が、L^2の脱離基としてはハロゲン等が挙げられる。

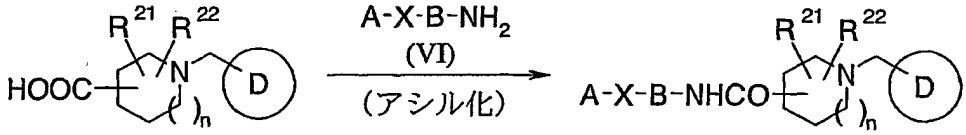
アミド化合物（IIa）は、アミン化合物（IIIa）とL^1が脱離基である化合物（IV）を縮合させることによって得ることができる。反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)等の不活性溶媒中、冷却下～加熱下、好ましくは、－20℃～60℃で行う。塩基（好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等）の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、L^1がOHであるカルボン酸化合物（IV）を使用する場合、酸ハライド法、混合あるいは対称酸無水物法、活性エステル法、アジド法、縮合剤（1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(WSC)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、Bop試薬(Aldrich、米国)、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)等）による方法等により、場合によっては、更に添加剤（例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド（HONSu）、1-ヒド

ロキシベンゾトリアゾール（HOBt）等）の存在下、L^1が脱離基である場合とほぼ同様の条件でアミン化合物（IIIa）と縮合させることによってアミド化合物（IIa）を得ることができる。なお、本発明化合物（IIa）において、Bが含窒素ヘテロ環であり当該ヘテロ環の環原子である窒素原子を介してCONHであるYと結合する化合物である場合は、後記第３製法のウレア化の方法で製造することができ、特にホスゲン等価体を使用する方法で製造するのが好ましい。

スルホンアミド化合物（IIb）は、原料化合物（V）を用い、前記アシル化とほぼ同様の条件下反応を行うことにより得ることができる。

また、Xが-CONH-、-NHCO-、$-NHSO_2-$、$-SO_2NH-$、$-R^{00}-CONR^4-$、$-R^{00}-NR^4CO-$、$-R^{00}-NR^4SO_2-$、$-R^{00}-SO_2NR^4-$、$-CONR^4-R^{00}-$、$-NR^4CO-R^{00}-$、$-NR^4SO_2-R^{00}-$、$-SO_2NR^4-R^{00}-$等である化合物も、対応する原料化合物を使用し、前記アシル化又はスルホニル化の方法により対応するXを構築することで、当該化合物を製造することができる。

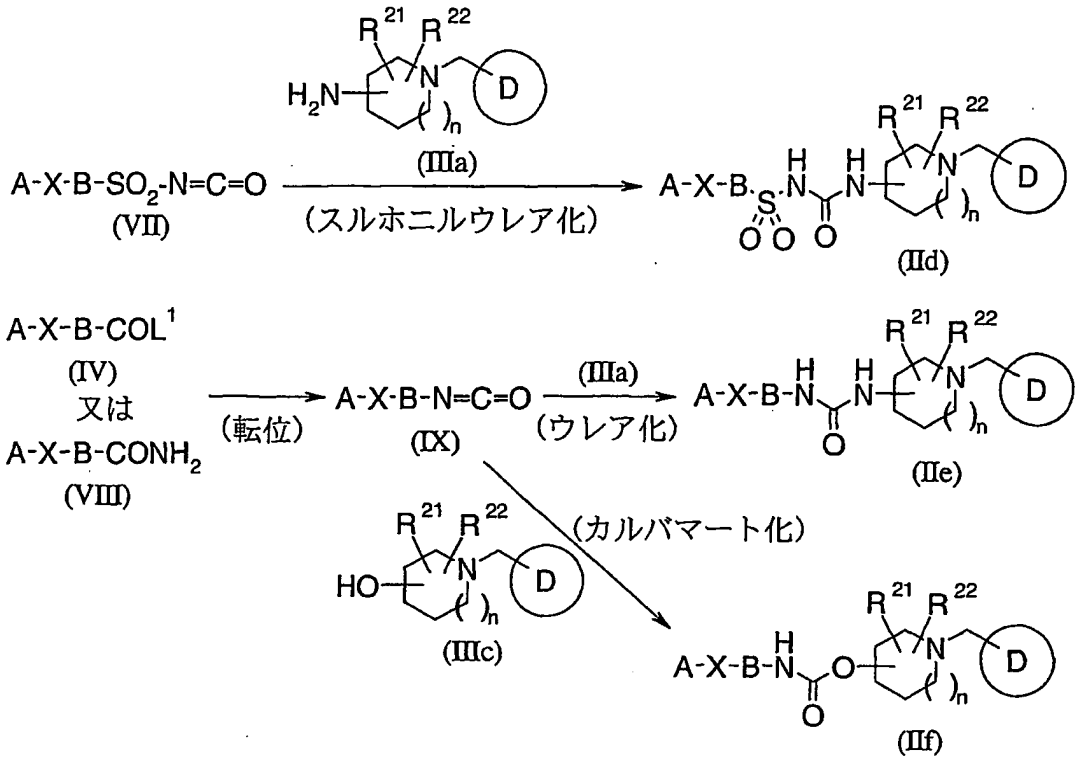
第２製法



(IIIb) (IIc)

本製法はカルボン酸化合物（IIIb）とアミン化合物（VI）を反応させることにより本発明化合物（IIc）を得る方法である。反応は第１製法におけるアシル化反応と同様の条件下で行うことができる。

第３製法



本製法はアミン化合物（IIIa）又はアルコール化合物（IIIc）とイソシアナート化合物（VII）又は(IX)を反応させることにより本発明化合物（IId）～（IIf）を得る方法である。

スルホニルウレア（IId）は、対応するスルホニルイソシアナート化合物（VII）とアミン化合物（IIIa）を縮合させることにより得られる。反応は、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アセトニトリル、DMF等の反応に不活性な有機溶媒中又は無溶媒下、冷却下～加熱下に行われる。反応に際しては、化合物（IIIa）に対してイソシアナート化合物（VII）を当量又は過剰に用いることが好ましい。

ウレア化合物（IIe）及びカルバマート化合物（IIf）は、アミン化合物（IIIa）又はアルコール化合物（IIIc）を対応するイソシアナート化合物(IX)と、前記スルホニルウレア化とほぼ同様の条件下で縮合させることにより得られる。イソシアナート化合物(IX)は、対応する酸アジドのCurtius転位、あるいは、一級アミド化合物(VIII)のHofmann転位等により製造できる。当該酸アジドは、カルボン酸の反応性誘導体である化合物(IV)とアジ化ナトリウム等のアジ化物塩との反応、又はカルボン酸で

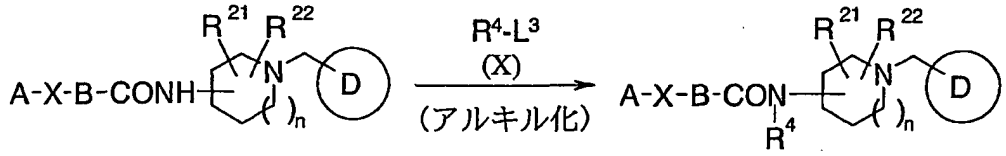
ある化合物(IV)とDPPAとの反応により製造できる。

また、ウレア化合物（IIe）は、前出のカルボン酸化合物（IIIb）より前記と同様にして得られるイソシアナート体を、アミン化合物（VI）と反応させることによっても製造できる。

更に、ウレア化合物（IIe）は、アミン化合物（IIIa）と（VI）とを、Comprehensive Organic Functional Group Transformation, 6: 499, 1995記載の方法により、ジホスゲン、トリホスゲン、CDI、クロロギ酸4-ニトロフェニル、クロロギ酸フェニル等のホスゲン等価体で処理しても製造できる。反応は、ハロゲン化炭化水素類やアセトニトリル等の反応に不活性な溶媒中、当量から過剰量の有機塩基（好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン等）又は無機塩基（炭酸水素ナトリウム等）存在下、アミン化合物（IIIa）又は（VI）の一方をホスゲン等価体で処理し、次いでもう一方のアミン化合物（好ましくは、0.5～２当量）を反応させることにより製造できる。温度や反応時間は通常、0～50℃又は室温～加熱還流下で1～24時間程度行われる。クロロギ酸4-ニトロフェニル又はクロロギ酸フェニルを使用する場合、中間体であるフェニルカルバマート体を一旦単離して反応を行っても良い。

また、前記ウレア化合物の製造法と同様にして、アミン化合物（IIIa）の代わりにアルコール化合物（IIIc）を用いて、種々のカルバマート体を製造できる。

第４製法



(IIa) (IIg)

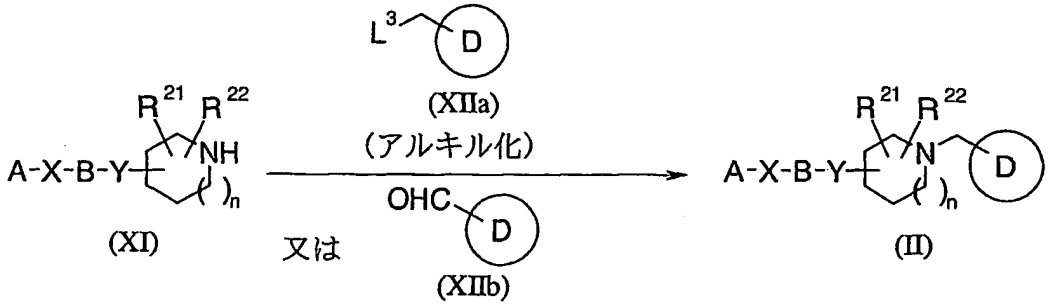
（式中L^3は脱離基を示す。以下同様。）

本製法は第１製法で得られる化合物（IIa）のアルキル化反応により本発明化合物（IIg）を製造する方法である。ここで、脱離基L^3としては、例えばハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

反応は、エーテル類、芳香族炭化水素類、DMF、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルアセトアミド(DMA)及びN-メチルピロリドン等の反応に不活性な溶媒中、

水素化ナトリウム、水酸化カリウム、t-ブトキシカリウム、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基存在下、冷却下～加熱下に行う。溶媒は２種以上混合して用いてもよい。本反応は、臭化テトラメチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム等の相間移動触媒の共存下に反応を行うことが、反応を円滑に進行させるのに有利なことがある。

第５製法



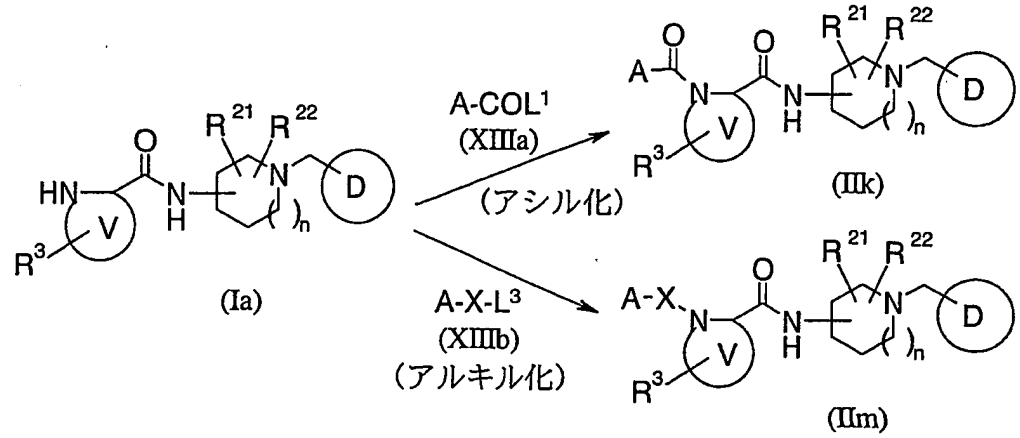
（還元的アルキル化）

本製法はアミン化合物（XI）を、化合物（XIIa）又は(XIIb)と反応させることにより、本発明化合物（II）を得る方法である。

アルキル化反応は、アミン化合物（XI）と原料化合物（XIIa）とを、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アセトン、2-ブタノン等のケトン類、アセトニトリル、DMF、DMA又はN-メチルピロリドン等の反応に不活性な溶媒中、当量又は一方を過剰量用いて、冷却下～加熱下に行われる。有機塩基又は無機塩基（好ましくは、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム）の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

還元的アルキル化反応は、アミン化合物（XI）とホルミル化合物(XIIb)とを、還元的アルキル化（カルボニル化合物から見れば還元的アミノ化）の常法に従って反応させることにより、行うことができる。例えば、日本化学会編「実験化学講座(丸善)」（第４版、20巻、1992年、300）等に記載の方法が挙げられる。

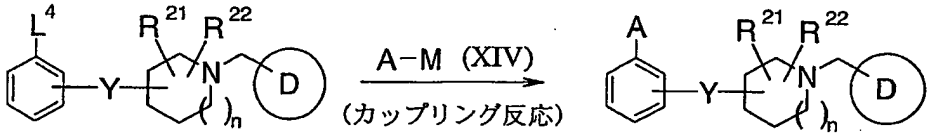
第６製法



本製法はアミン化合物（Ia）を、化合物(XIIIa)又は(XIIIb)と反応させることにより、本発明化合物（IIk）又は（IIm）を得る方法である。

アシル化反応は第１製法のアシル化反応又は第３製法のウレア化反応と、アルキル化反応は第５製法のアルキル化反応と、それぞれ同様の条件で行うことができる。また、アルキル化反応は、対応するホルミル化合物を用い、第５製法の還元的アルキル化反応と同様の反応によっても合成することができる。

第７製法



（式中、L^4は脱離基を示す。Mは金属を示す。以下同様。）

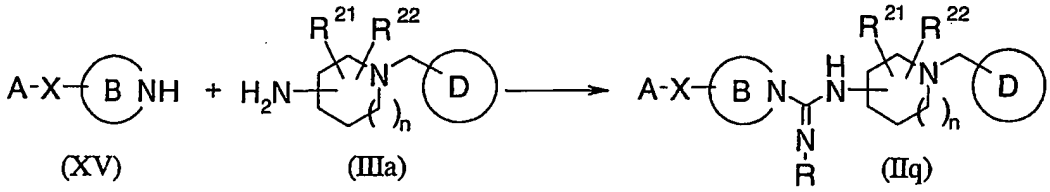
本製法は化合物（IIn）と有機金属化合物(XIV)をカップリングさせ、本発明化合物（IIp）を得る方法である。ここに、脱離基L^4としては、ハロゲン、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等が、Mで示される金属としては、ヒドロキシホウ素、アルキルホウ素、アルコキシホウ素、ハロゲン化マグネシウム、ハロゲン化亜鉛、アルキルズズ、アルキル銅等が挙げられる。

本反応は、Comprehensive Organic Synthesis, 3, 481, 1991記載の方法に従い、エーテル類、芳香族炭化水素類等の反応に不活性な溶媒中、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、或いはジクロロビス（トリフェニルホスフィン）ニッケル等の遷移金属触媒等の存在下で行われる。有機金属化合物(XIV)のうち市販でな

いものは、対応するハロゲン化体よりハロゲン－金属交換、あるいは金属交換により調製することも可能である。

本反応は一般式（II）においてBで定義される環がベンゼン環の製法であるが、Bがベンゼン環の場合だけでなくヘテロアリールである化合物の合成、或いは他の製法において用いる原料化合物の合成も同様に行うことができる。

第８製法



(XV) (IIIa) (IIq)

（式中、RはCN等を示す。）

本製法はBが含窒素ヘテロ環であり、その環原子である窒素原子を介してY(-C(=NR)NH-)と結合する本発明化合物（IIq）を得る方法である。

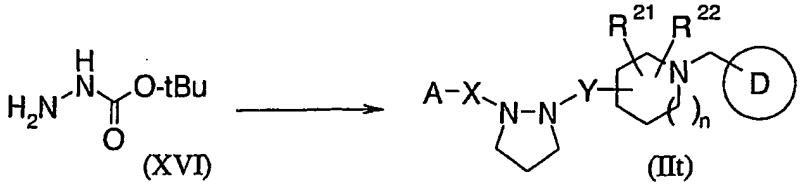
反応は、アミン化合物（XV）及び（IIIa）を用い、Comprehensive Organic Functional Group Transformation, 6: 639, 1995又はJ. Med. Chem, 41: 271, 1998に記載の方法に従って行うことができる。

Bがその環原子である炭素原子を介してY(-C(=NR)NH-)と結合する化合物（IIr）は、特開平9-194451号公報に記載の方法に従って製造することができる。

第９製法

Yが-C(=C-NO_2)NH-である本発明化合物（IIs）は、アミン化合物（IIIa）及び（XV）を用い、Pharmazie, 50: 12, 1995又はUS-5030738号公報に記載の方法に従って製造できる。

第１０製法



(XVI) (IIt)

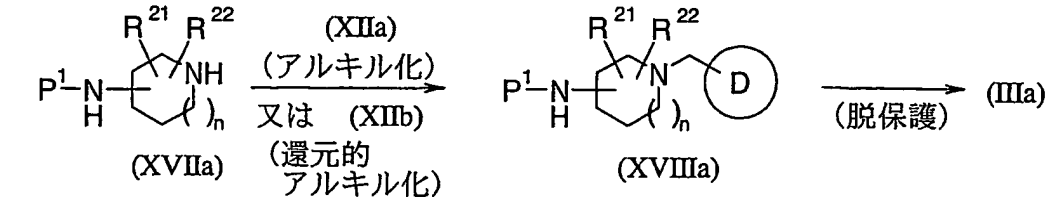
Bがピラゾリジンである本発明化合物（IIt）は、J. Chem. Soc., Perkin Trans.1, 1712-1720 (1975)、J. Chem. Soc., Perkin Trans.1, 1611-1617 (1994)及びTetrahedron Lett.,

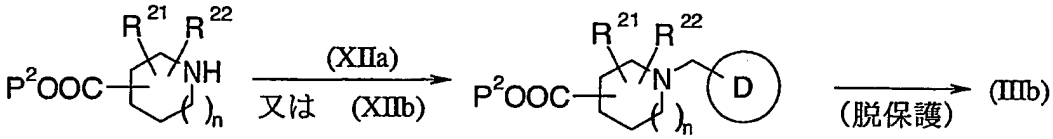
33, 5209-5212 (1992)に記載の方法に従って製造できる。

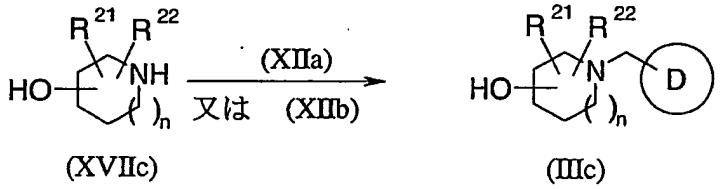
原料化合物の製法

本発明化合物を製造するための原料化合物（IIIa)、(IIIb)、(IIIc）及び（XI）は、例えば下記合成経路図に示される反応を用いて常法により製造できる。

製法１



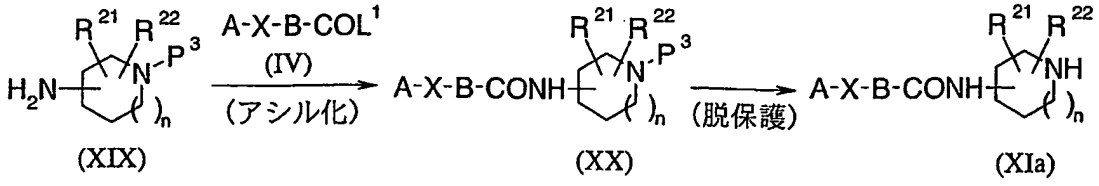




（式中、P^1及びP^2は保護基を示す。以下同様。）

原料化合物(IIIa)、(IIIb)及び(IIIc)は、それぞれ対応するアミン化合物(XVIIa)、（XVIIb）又は（XVIIc）を、化合物（XIIa）又は（XIIb）と、前記第５製法のアルキル化反応又は還元的アルキル化反応と同様の条件で反応させることにより製造できる。

製法２



（式中、P^3は保護基を示す。以下同様。）

Yがアミド基である化合物（XIa）は第１製法と同様のアシル化反応により製造

することができる。なお、製法１及び２に示す保護基P^1、P^2及びP^3は、前記「Protective Groups in Organic Synthesis（第２版）」に記載されたアミノ基又はカルボキシル基の保護基及び脱保護法を適宜選択し、使用することができる。

Yがアミド基以外の原料化合物は、前述のスルホニル化、アシル化、ウレア化又はカルバマート化の反応を適用することにより製造することができる。

また、その他の原料化合物は、既知化合物を所望により、前記製造法記載の反応、あるいは、当業者にとって自明の反応（例えば、アシル化、アルキル化、ウレア化、酸化、還元反応等）に付すことにより製造できる。例えば、アミノアルキル基は、アミド基の水素化リチウムアルミニウムやボランによる還元反応、スルフィニル又はスルホニル基は、スルファニル基のオキソン（Aldrich、米国）やm-クロロ過安息香酸等による酸化反応を適用して製造できる。

前記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

本発明化合物又はその薬学的に許容される塩の１種又は２種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキ

シプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は、必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬学的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、更に等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

経鼻剤等の経粘膜剤としては固体、液体、半固体状のものがあり、自体公知の方法に従って製造することができる。例えば、公知のpH調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形剤が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常のスプレー器具、点鼻容器、チューブ、鼻腔内挿入具等を用いて投与される。

通常経口投与の場合、１日の投与量は、体重当たり約0.001から100 mg/kg、好ましくは0.1～10 mg/kgが適当であり、これを１回であるいは２乃至４回に分けて投与する。静脈投与される場合は、１日の投与量は、体重当たり約0.0001から10 mg/kgが適当で、１日１回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001から10 mg/kgを１日１回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

本明細書は、本願の優先権の基礎である特願２０００－２５７４５１号の明細書に記載された内容を包含する。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明化合物の製法を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。なお、Fmocは(9H-フルオレン-9-イル)メトキシカルボニルを示す。

参考例１ａ

2-クロロ-5-メトキシアニリン塩酸塩2.0 g及び47％臭化水素水溶液10 mlを酢酸10 mlに加えた後、130℃で19時間撹拌した。反応液を濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、残渣を洗浄(酢酸エチル：ヘキサン＝1：3)して、3-アミノ-4-クロロフェノール(723 mg)を得た。

参考例１ｂ

o-アミノフェノール500 mgのジクロロメタン7.4 ml溶液にクロロt-ブチルジメチルシラン691 mg、イミダゾール374 mgを加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：15)で精製して、2-(t-ブチルジメチルシロキシ)フェニルアミン(1.01 g)を得た。

参考例１ｃ～１ｇ

参考例１ｂと同様にして、参考例１ｃ～１ｇの化合物を製造した。

参考例２ａ

ピペリジン、無水フタル酸及びトルエンの混合物を、80℃で15時間撹拌した。反応液を後処理、精製して、2-（ピペリジン-1-カルボニル）安息香酸を無色油状物として得た。

参考例２ｂ及び２ｃ

参考例２ａと同様にして、参考例２ｂ及び２ｃの化合物を製造した。

参考例２ｄ

ピリジン-3,4-ジカルボン酸と無水酢酸の混合物を加熱還流下で90分間撹拌した後、反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣にトルエンを加え、再度減圧下で濃縮

した。得られた残渣とTHFの混合物に、氷冷下でピペリジンを加え、室温で17時間撹拌した。反応液を後処理、精製して、3-(ピペリジン-1-カルボニル)イソニコチン酸を無色粉状晶として得た。

参考例３

2-クロロベンゼンチオールを用い、Monatshefte fur Chemie, 96: 182, 1965記載の方法に従って、2-（2-クロロフェニルスルファニル）安息香酸を製造した。

参考例４

2-クロロ安息香酸、2-クロロアニリン、炭酸カリウム、銅粉及びDMFの混合物を加熱還流させ、臭化第一銅を加えた。5時間加熱還流後、反応液を後処理、精製して、2-(2-クロロフェニルアミノ)安息香酸を淡黄色非晶性固体として得た。

参考例５

Fmoc-プロリン(以下、Fmoc-Pro-OH) 500 mgのジクロロメタン3 ml溶液に塩化オキサリル0.1 mlを加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液を減圧下留去し、残渣にo-ニトロアニリン90 mg、ピリジン0.07 ml、ジクロロメタン3 mlを加え3時間撹拌した。反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：8)で精製して、(S)-フルオレン-9-イルメチル 2-[N-(2-ニトロフェニル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシレート(67 mg)を得た。

参考例６～９及び３５

参考例５と同様にして、参考例６～９及び３５の化合物を製造した。

参考例１０

Fmoc-Pro-OH 500 mg、ベンジルアミン0.18 ml、Bop試薬721 mg及びジイソプロピルエチルアミン0.52 mlをジクロロメタン5 mlに加え、室温で2時間40分撹拌した。以下、参考例５と同様に処理して、フルオレン-9-イルメチル (S)-2-(N-ベンジルカルバモイル)ピロリジンカルボキシレート(669 mg)を得た。

参考例１１～２４

参考例１０と同様にして、参考例１１～２４の化合物を製造した。

参考例２５ａ

Boc-Pro-OH 50 mgのDMF 2.3 ml溶液に、氷冷下、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリ

ン31 mg、DPPA 0.08 ml、トリエチルアミン0.10 mlを加え、室温で2時間40分撹拌した。以下、参考例５と同様に処理して、t-ブチル (S)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルカルボニル)ピロリジンカルボキシレート(75 mg)を得た。

参考例２５ｂ

参考例２５ａと同様にして、参考例２５ｂの化合物を製造した。

参考例２６

Fmoc-Pro-OHのTHF溶液を-30℃に冷却し、N-メチルモルホリン存在下クロロぎ酸エチルエステルを加え-10～-15℃で１０分間撹拌後、2-アミノベンゾニトリルを加え-20℃～室温で21時間撹拌した。反応液を後処理、精製して、(S)-2-[(2-シアノフェニル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イルメチル)エステルを微褐色泡状物として得た。

参考例２７～３４及び３６

参考例２６と同様にして、参考例２７～３４及び３６の化合物を製造した。

参考例３７ａ

(S)-2-アミノメチルピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル700 mgのアセトニトリル10 ml溶液に、2-フルオロニトロベンゼン0.17 ml及び炭酸カリウム320 mgを加え70℃で20時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：2)で精製して、(S)-2-{[(2-ニトロフェニル)アミノ]メチル}ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(459 mg)を得た。

参考例３７ｂ

(S)-2-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (J. Org. Chem., 56: 2624, 1991記載の方法により製造)、2-アミノベンゾニトリル及びジクロロメタンの混合物を室温で１時間撹拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加え、室温で２０時間撹拌した。反応液を後処理、精製して、(S)-2-{[(2-シアノフェニル)アミノ]メチル}ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを淡黄色油状物として得た。

参考例３８

(S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル、トリフェニルホスフィン及びTHFの混合物を-30℃に冷却し、アゾジカルボン酸 ジイソプロピ

ルエステルのTHF溶液及び2-ヒドロキシベンゾニトリルを加え、-30℃～室温で１４時間撹拌した。反応液を後処理、精製して、(S)-2-[(2-シアノフェノキシ)メチル]ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを微黄色油状物として得た。

参考例３９

Fmoc-Pro-OH及び2,3-ジヒドロ-1H-インドールを1,2-ジクロロエタンに溶解し、WSC・HCl及びHOBtを加え、室温下20時間撹拌した。反応液を後処理、精製して、(S)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イルメチル) エステルを淡褐色非晶性固体として得た。

参考例４０

参考例３９と同様にして、参考例４０の化合物を製造した。

参考例４１

3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジルブロミド127 mgのクロロホルム6 ml溶液にexo-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステル102 mg、ジイソプロピルエチルアミン0.2 mlを加えて室温で一晩撹拌した。反応溶液に10%飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=3：1）で精製して、exo-8-アザ-8-{[3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]メチル}ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル(173 mg)を得た。

参考例４２

参考例４１と同様にして、参考例４２の化合物を製造した。

参考例４３

exo-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステル300 mgのアセトニトリル5 ml溶液に3,4-ジクロロベンジルクロライド260 mg、炭酸カリウム368 mg、ヨウ化カリウム220 mgを加えて室温で一晩撹拌した。反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、exo-{8-アザ-8-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}カルバミン酸 t-ブチルエステル(513 mg)を得た。

参考例４４

exo-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアミン(2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン、アセトンジカルボン酸及びベンジルアミンを用い、Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther., 19: 105, 1984記載の方法に従い製造)のTHF溶液にジ-t-ブチルジカルボナートを加え、室温にて3日間撹拌した。反応液を後処理、精製して、(exo-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステルを無色固体として得た。

参考例４５

(exo-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステルのエタノール及びメタノールの混合溶液に、氷冷下、４M塩化水素-酢酸エチル溶液を加え、アルゴン雰囲気下で水酸化パラジウムを加えた後、水素雰囲気下、接触還元を行った。反応液を後処理、精製して、(exo-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステル一塩酸塩を無色固体として得た。

参考例４６

(exo-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステル一塩酸塩のアセトニトリル及びDMFの混合溶液中、2-ブロモメチル-6-フルオロナフタレン及び炭酸カリウムを加え、室温下２０時間撹拌した。反応液を後処理、精製して、{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}カルバミン酸 t-ブチルエステルを淡黄色油状物として得た。

参考例４７

(S)-2-[N-(2-ニトロフェニル)カルバモイル]ピロリジンカルボン酸 フルオレン-9-イルメチルエステル 67 mgのDMF 0.75 ml溶液にピペリジン0.03 mlを加え、室温で一晩撹拌した。DMFを留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：3)で精製して、(S)-N-(2-ニトロフェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド(22 mg)を得た。

参考例４８～６３

参考例４７と同様にして、参考例４８～６３の化合物を製造した。

参考例６４

(S)-2-[(2-シアノフェニル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イルメチル)エステル、ピペリジン及びクロロホルムの混合物を室温で１８時間撹拌した。反応液を後処理、精製して、(S)-2'-シアノピロリジン-2-カルボキサニリドを淡黄色油状物として得た。

参考例６５～７３

参考例６４と同様にして、参考例６５～７３の化合物を製造した。

参考例７４ａ～７４ｋ

参考例５及び４７と同様にして、参考例７４ａ～７４ｋの化合物を製造した。

参考例７５

(S)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルカルボニル)ピロリジンカルボン酸 t-ブチルエステル 70 mgのジクロロメタン2.1 ml溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸0.5 mlを加え、1時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、(S)-ピロリジン-2-イル 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル ケトン(34 mg)を得た。

参考例７６～８５

参考例７５と同様にして、参考例７６～８５の化合物を製造した。

参考例８６ａ

{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}カルバミン酸 t-ブチルエステルを酢酸エチル中、4M塩化水素－酢酸エチル溶液で処理して、exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアミン二塩酸塩を無色固体として得た。

参考例８６ｂ

参考例８６ａと同様にして、参考例８６ｂの化合物を製造した。

参考例８７

exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアミン二塩酸塩、1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン、トリエチルアミン及びTHFの混合物を室温で１９時間撹拌した。反応を後処理し、酢酸エチルとn-ヘ

キサンの混合溶媒から結晶化して、2-アミノ-N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ベンザミドを無色粉状晶として得た。

参考例８８

exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアミン二塩酸塩をTHF中、トリエチルアミン存在下、ジフェニルシアノカルボンイミダートで処理して、N-シアノ-N'-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-O-フェニルイソウレアを無色固体として得た。

参考例８９ａ

水素化リチウムアルミニウム23 mgをTHFに懸濁し、(S)-N-[2-(2-プロピル)フェニル]ピロリジン-2-カルボキサミド140 mgを加えた後、80℃で1時間撹拌した。反応溶液に飽和酒石酸ナトリウムカリウムを加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、(S)-2-{[2-(2-プロピル)フェニル]アミノ}メチルピロリジン(112 mg)を得た。

参考例８９ｂ～８９ｇ

参考例８９ａと同様にして、参考例８９ｂ～８９ｇの化合物を製造した。

参考例９０ａ

アルゴン雰囲気下、((2S)ピロリジン-2-イル)-N-[2-(t-ブトキシジメチルシロキシ)フェニル]カルボキサミド171 mgをTHF 8 ml溶液に水素化リチウムアルミニウム40 mgを加え、5時間加熱還流した。反応液にエタノール、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、析出した沈殿を濾去した。ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：エタノール=5：1）で精製して、2-{[((2S)ピロリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェノール(47 mg)を得た。

参考例９０ｂ

(S)-ピロリジン-2-イル-N-(2-クロロフェニル)カルボキサミド500 mg、トリエチルアミン0.6 ml及び$(Boc)_2O$ 729 mgをジクロロメタン6 mlに加え、室温で7時間撹拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾

燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：2)で精製して、(S)-2-(2-クロロフェニルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(701 mg)を得た。

参考例９０ｃ

(S)-2-(2-クロロフェニルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル700 mgのTHF 8 ml溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム104 mgを加え室温で1時間撹拌し、更にヨードメタン0.2 mlを加え2時間撹拌した。反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣にジクロロメタン15 ml及びトリフルオロ酢酸1.5 mlを加えて1時間撹拌した。反応液に氷冷下、飽和炭酸カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：クロロホルム＝1：10)で精製して、(S)-N-(2-クロロフェニル)-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド(399 mg)を得た。

参考例９０ｄ

1-[2-(2-ヒドロキシフェニル)アセチル]-4-ベンジルピペラジン556 mgのエタノール18 ml溶液に酢酸0.5 ml及び10%パラジウムカーボン50 mgを加え、水素雰囲気下一晩撹拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮し、残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、酢酸エチルで結晶化して、1-[2-(2-ヒドロキシフェニル)アセチル]ピペラジン(261 mg)を得た。

参考例９１ａ

市販の2-フルオロ-6-メチルナフタレンを原料として用い、EP-0351194号公報記載の方法に従って、2-ブロモメチル-6-フルオロナフタレンを製造した。

参考例９１ｂ

(ピペリジン-4-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステル一塩酸塩のアセトニトリル溶液に2-ブロモメチル-6-フルオロナフタレン及び炭酸カリウムを加え、室温にて20時間撹拌した。反応を後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、{1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸 t-ブチルエステルを無色固体として得た。FAB-MS:359 $(M+H)^+$。

参考例９１ｃ

{1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸 t-ブチルエステルを酢酸エチル中、4M塩化水素－酢酸エチル溶液で処理することにより、1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イルアミン二塩酸塩を無色固体として得た。FAB-MS:259 $(M+H)^+$。

参考例９２ａ

(±)-(ピロリジン-3-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステルを原料として用い、参考例９１ｂと同様にして、(±)-{1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸 t-ブチルエステルを製造した。FAB-MS:345 $(M+H)^+$。

参考例９２ｂ

(±)-{1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸 t-ブチルエステルを原料として用い、参考例９１ｃと同様にして、(±)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イルアミン二塩酸塩を製造した。FAB-MS:245 $(M+H)^+$。

参考例９３ａ

イソニペコチン酸エチルエステルを原料として用い、参考例９１ｂと同様にして、1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを製造した。FAB-MS:316 $(M+H)^+$。

参考例９３ｂ

1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルのエタノール溶液に1 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温にて4時間撹拌した。反応を後処理し、1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-カルボン酸を淡褐色固体として得た。FAB-MS:288 $(M+H)^+$。

参考例９４ａ

Arzneimittel Forschung/Drug Research, 30: 1051, 1980記載の方法に従って、1-ベンジル-2-スルファニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルを製造した。

参考例９４ｂ

1-ベンジル-2-スルファニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルのメタノール溶液にヨウ化メチルを加えた後、氷冷下炭酸カリウムを加えて1時間半撹拌した。反応を後処理して得られた生成物をエタノールに溶解し、1M水酸化ナト

リウム水溶液を加えて室温にて4時間撹拌した。反応を後処理し、1-ベンジル-2-メチルスルファニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸を得た。FAB-MS:249 $(M+H)^+$。

参考例９５

ピペリジン-4-オールをクロロホルム中、トリエチルアミン存在下、2-ブロモメチル-6-フルオロナフタレンと室温下４時間反応して、1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-オールを製造した。FAB-MS:260 $(M+H)^+$。

参考例９６ａ

2-フルオロベンゾニトリルの塩化メチレン溶液にエチレンジアミンを加え、室温にて10時間撹拌した。反応を後処理し、2-[(2-アミノエチル)アミノ]ベンゾニトリルを無色固体として得た。FAB-MS:162 $(M+H)^+$。

参考例９６ｂ

2-[(2-アミノエチル)アミノ]ベンゾニトリルの塩化メチレン溶液に、4℃においてCDIを加え、10分間撹拌した。反応を後処理し、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ベンゾニトリルを無色固体として得た。FAB-MS:188 $(M+H)^+$。

参考例９６ｃ

4 M塩化水素－ジオキサン溶液及びメタノールの混合溶媒を4℃に冷却し、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ベンゾニトリルを加えた後、16時間撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、溶媒を留去し、得られた残渣を水に溶解した。この水溶液を60℃にて8時間撹拌した後、反応を後処理し、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)安息香酸メチルエステルを無色固体として得た。FAB-MS:221 $(M+H)^+$。

参考例９６ｄ

2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)安息香酸メチルエステルを原料として用い、参考例９３ｂと同様にして2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)安息香酸を無色固体として得た。FAB-MS:205 $(M-H)^-$。

参考例９７

WO94/20473号公報の参考例2-Cに記載の方法に従って、2-(イミダゾール-1-イル)安息香酸を製造した。FAB-MS:189 $(M+H)^+$。

参考例９８

Monatshefte fur Chemie, 96: 182, 1965記載の方法に従って、2-フェニルスルファニ

ル安息香酸を製造した。FAB-MS:230 (M^+)。

参考例９９ａ

シクロヘキサノール、サリチル酸メチル及びトリフェニルホスフィンのTHF溶液に、氷冷下アゾジカルボン酸ジエチルを加え、室温にて4日間撹拌した。反応を後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、2-シクロヘキシルオキシ安息香酸メチルエステルを淡黄色油状物として得た。FAB-MS:235 $(M+H)^+$。

参考例９９ｂ

2-シクロヘキシルオキシ安息香酸メチルエステルを原料として用い、参考例９３ｂと同様にして、2-シクロヘキシルオキシ安息香酸を製造した。FAB-MS:219 $(M-H)^-$。

参考例１００

J. Med. Chem, 14: 1054, 1971記載の方法に従って、N-(ピペリジン-4-イル)ベンズアミド一塩酸塩を製造した。FAB-MS:205 $(M+H)^+$。

参考例１０１

3-アミノピリジンをベンゾイル化して得られるN-(ピリジン-3-イル)ベンズアミドをエタノール及びメタノールの混合溶液に溶解し、４M塩化水素－酢酸エチル溶液及び酸化白金を加えた後、2.8気圧の水素雰囲気下、接触水素還元を行い、(±)-N-(ピペリジン-3-イル)ベンズアミド一塩酸塩を無色固体として得た。FAB-MS:205 $(M+H)^+$。

参考例１０２

1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イルアミン二塩酸塩及び4-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸を塩化メチレンに溶解し、これにWSC・HCl、HOBt及びトリエチルアミンを加え、室温にて16時間撹拌した。反応を後処理し、アセトニトリルから再結晶して、4-({1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}カルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを無色固体として得た。FAB-MS:470 $(M+H)^+$。

参考例１０３

1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イルアミン二塩酸塩及び1-ベンジル-2-メチルスルファニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸を原料として用

い、参考例１０２と同様にして、1-ベンジル-N-{1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-2-メチルスルファニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミドを製造した。FAB-MS:489 $(M+H)^+$。

参考例１０４ａ

1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イルアミン二塩酸塩及び(S)-N-(t-ブトキシカルボニル)プロリンを原料として用い、参考例１０２と同様にして、(S)-2-({1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを製造した。FAB-MS:456 $(M+H)^+$。

参考例１０４ｂ

(S)-2-({1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを原料として用い、参考例９１ｃと同様にして、(S)-N-{1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ピロリジン-2-カルボキサミド二塩酸塩を製造した。FAB-MS:356 $(M+H)^+$。

参考例１０５

exo-3-アミノ-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンを、参考例１０２と同様の方法により2-フェニル安息香酸と縮合させ、N-(exo-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ビフェニル-2-カルボキサミドとした。これをエタノールに溶解し、4M塩化水素－酢酸エチル溶液及び水酸化パラジウムを加えた後、水素雰囲気下、接触水素還元を行い、N-(exo-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ビフェニル-2-カルボキサミド一塩酸塩をアモルファスとして得た。FAB-MS:307 $(M+H)^+$。

実施例１

exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアミン27 mgのジクロロメタン溶液にクロロギ酸4-ニトロフェニル23 mg、炭酸水素ナトリウム16 mgを加え、40分間撹拌後、(S)-N-(2-ニトロフェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド22 mg、トリエチルアミン0.03 mlを加えて、室温下一晩撹拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：6)で精製して、(S)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-N2-(2-ニトロフェニル)ピロリジ

ン-1,2-ジカルボキサミド(49 mg)を得た。

実施例２～３４及び３６～５８

実施例１と同様にして、実施例２～３４及び３６～５８の化合物を製造した。

実施例５９

(S)-N2-[2-(t-ブチルジメチルシロキシ)フェニル]-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド22 mgのジクロロメタン溶液にテトラブチルアンモニウムフルオライド(1.0 M THF溶液0.07 ml)を加え、2時間撹拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、(S)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-N2-(2-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(19 mg)を得た。

実施例６０～６２

実施例１及び５９と同様にして、実施例６０～６２の化合物を製造した。

実施例６３

exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルバミン酸 フェニルエステル592 mgとアセトニトリル20 mlの混合物に、(S)-2'-シアノピロリジン-2-カルボキサニリド315 mg、1,8-ジアザビシクロ［5.4.0］ウンデク-7-エン223 mg及びアセトニトリル4 mlの混合物を加え、室温で17時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、残渣に酢酸エチル100 mlを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／アンモニア水飽和クロロホルム＝1／99）で精製後、フマル酸152 mgとメタノールを加え、減圧下で濃縮して、(S)-N2-(2-シアノフェニル)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ピロリジン-1,2-ジカルボキサミドーフマル酸塩一水和物822 mgを無色非晶性固体として得た。

実施例３５及び６４～７０

実施例６３と同様にして、実施例３５及び６４～７０の化合物を製造した。

実施例７１

2-{[(S)-1-({exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}カルバモイル)ピロリジン-2-カルボニル]アミノ}安息香酸 エチルエステル一フマル酸塩341 mgのメタノール5 ml溶液に、1 M水酸化ナトリウム水溶液0.7 mlを加え、室温下3時間撹拌後、更に1 M水酸化ナトリウム水溶液0.7 mlを加えて4時間撹拌した。反応液に水5 mlを加え、溶液を減圧濃縮し、得られた残渣を合成吸着剤ダイヤイオンHP-20(三菱化学)（水／メタノール＝100／0～50／50）で精製して、(S)-2-{[1-({exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}カルバモイル)ピロリジン-2-カルボニル]アミノ}安息香酸ナトリウム塩195 mgを無色非晶性固体として得た。

実施例７２

2-アミノ-N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ベンザミド300 mg、2-クロロベンズアルデヒド105 mg、酢酸２滴及び1,2-ジクロロエタン5 mlの混合物を室温で1時間撹拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム315 mgを加え、室温で3日間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30 mlを加え、酢酸エチル50 mlで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（アンモニア水／メタノール／クロロホルム＝0.2／2／98）で精製した後、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、2-[(2-クロロベンジル)アミノ]-N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ベンザミド187 mgを無色針状晶として得た。

実施例７３

(R)-N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ピロリジン-2-カルボキサミド250 mgとDMF 8 mlの混合物に2-ニトロフェニル酢酸131 mg、WSC・HCl 138 mg及びHOBt 97 mgを加え、室温下11時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液40 mlを加え、酢酸エチル100 mlで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム=0／100～3／97）で精製して得られた固体をメタノール10 mlに溶解し、フマル酸57 mgを加えた後、溶媒を留去することにより、(R)-N-{exo-8-[(6-フルオロナフ

タレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-1-[(2-ニトロフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボキサミド 一フマル酸塩277 mgを無色非晶性固体として得た。

実施例７４

実施例７３と同様にして、実施例７４の化合物を製造した。

実施例７５

(R)-N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ピロリジン-2-カルボキサミド250 mgとアセトニトリル8 mlの混合物に2-ニトロフェニルイソシアナート124 mgを加え、室温下24時間撹拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム=1／99～2／98）で精製した。得られた黄色非晶性固体をメタノール10 mlに溶解し、フマル酸70 mgを加えた後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルから結晶化させて、(R)-N2-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-N1-(2-ニトロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド一フマル酸塩164 mgを黄色結晶として得た。

実施例７６

1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イルアミン二塩酸塩200 mg及び2-フェニル安息香酸120 mgを塩化メチレン3 mlに溶解し、これにWSC・HCl 140 mg、HOBt 98 mg及びトリエチルアミン0.25 mlを加え、室温にて16時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液3 mlを加えた。有機層を分離し、クロロホルムを加え飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をアセトニトリルから再結晶して得た無色結晶165 mgのうちの110 mgを酢酸エチル10 ml及びメタノール10 mlに溶解し、4 M塩化水素－酢酸エチル溶液0.2 mlを加え、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶して、N-{1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ビフェニル-2-カルボキサミド一塩酸塩75 mgを無色結晶として得た。

実施例７７～９８

実施例７６の方法と同様にして、実施例７７～９８の化合物を製造した。

実施例９９

Organic Reactions, XII, 356 (1962)記載の方法に従い、1-ベンジル-N-{1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-2-メチルスルファニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド400 mgのメタノール8 ml－THF8 ml混合溶液に過剰のラネーニッケルを加え、4日間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後ラネーニッケルを濾去し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝2／98～4／96）で精製した後、イソプロピルエーテルークロロホルムー酢酸エチルから再結晶して、1-ベンジル-N-{1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド30 mgを無色結晶として得た。

実施例１００

N-(exo-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ビフェニル-2-カルボキサミド一塩酸塩370 mgのアセトニトリル10 ml溶液に2-ブロモメチル-6-フルオロナフタレン258 mg及び炭酸カリウム450 mgを加え、室温にて１日撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝2／98）で精製した。得られた淡黄色油状物をメタノール10 mlに溶解し、シュウ酸75 mgを加え、溶媒を留去した後、残渣をメタノールから再結晶して、N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ビフェニル-2-カルボキサミドーシュウ酸塩267 mgを無色結晶として得た。

実施例１０１

N-シアノ-N'-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-O-フェニルイソウレア86 mg、(S)-2'-シアノピロリジン-2-カルボキサニリド43 mg及びDMF 0.5 mlの混合物を100℃で2時間撹拌した。放冷後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム=1／99～4／96）で精製して、(S)-1-(N-シアノ-N'-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}カルバミミドイル)-N-(2-シアノフェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド47mgを無色非晶性固体として得た。

実施例１０２

2-フェニル安息香酸400 mgのトルエン10 ml溶液にDPPA 0.45 ml及びトリエチルアミン0.28 mlを室温で滴下し、100℃で15分間撹拌した。反応液を50℃に冷却した後、1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-オール350 mgを加え、110℃にて2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50 mlを加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール／クロロホルム＝2／98)で精製した。得られた固体を酢酸エチル10 mlに溶解し、4 M塩化水素－酢酸エチル溶液1 mlを加えた後、溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル-酢酸エチルから再結晶して、ビフェニル-2-カルバミン酸1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イルエステル 一塩酸塩440 mgを無色結晶として得た。

実施例１０３

(S)-1-({exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}カルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル96.3 mgのジクロロメタン1.5 ml溶液に、トリフルオロ酢酸0.7 mlを氷冷下加え、室温で5時間撹拌した後、溶媒を留去した。残渣にジクロロメタン5.0 ml、Bop試薬97.3 mg、1-アダマンタンアミン塩酸塩48.8 mg及びジイソプロピルエチルアミン0.20 mlを加えて室温で一晩撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝2：1)で精製して、(S)-N2-(アダマンタン-1-イル)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(102 mg)を得た。

実施例１０４及び１０５

実施例１０３記載の方法と同様にして、実施例１０４及び１０５の化合物を製造した。

実施例１０６～１０９

実施例１０３及び実施例５９記載の方法と同様にして、実施例１０６～１０９の

化合物を製造した。

実施例１１０

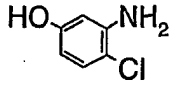
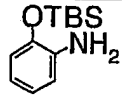
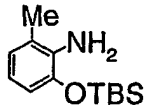
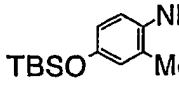
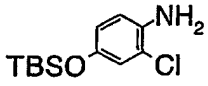
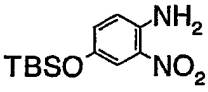
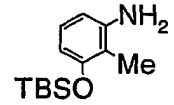
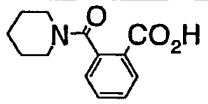
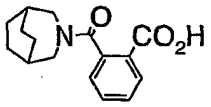
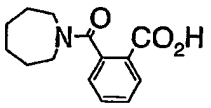
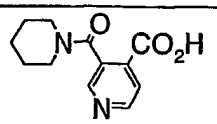
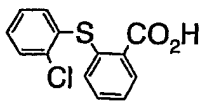
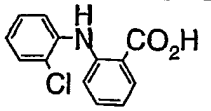
3-ヒドロキシ無水フタル酸0.91 gとTHF 10 mlの混合物に、氷冷下でピペリジン1.2 mlを加え、室温で20時間撹拌した。反応液に酢酸エチル100 mlを加え、1M塩酸水溶液と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸／メタノール／クロロホルム＝0.2／2／98～0.4／4／96)で精製して、3-ヒドロキシ-2-(ピペリジン-1-カルボニル)安息香酸と2-ヒドロキシ-6-(ピペリジン-1-カルボニル)安息香酸の混合物768 mgを淡褐色油状物として得た。得られた混合物230 mg、exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアミン二塩酸塩300 mg及びDMF 3 mlの混合物に、HOBt 125 mg、WSC・HCl 209 mg及びトリエチルアミン0.35mlを加え、室温で17時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30 mlを加え、酢酸エチル30 mlで３回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール／クロロホルム=3／97)で精製して、N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-2-ヒドロキシ-6-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド69 mgを淡黄色非晶性固体として得た。

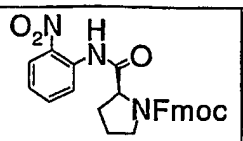
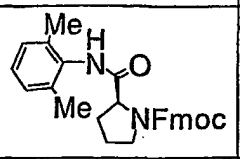
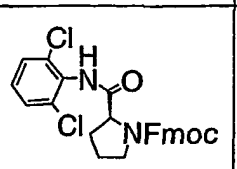
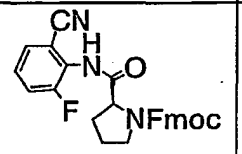
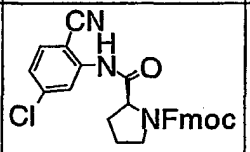
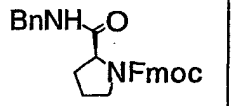
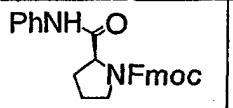
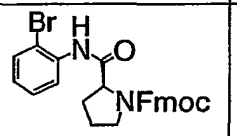
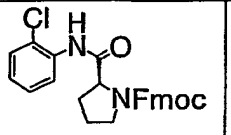
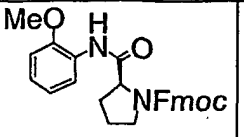
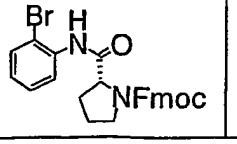
参考例１ａ～９０の化合物の構造及び物理化学的データ並びに実施例１～１１０の化合物の構造及び物理化学的データを後記表１～５にそれぞれ示す。また、表６～１８に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、前記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

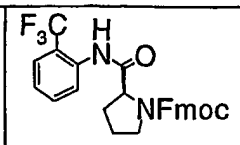
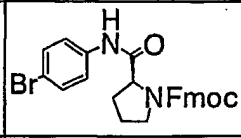
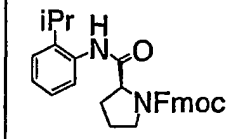
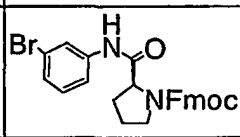
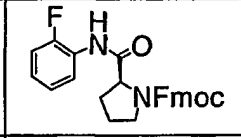
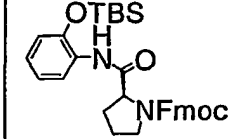
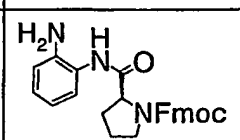
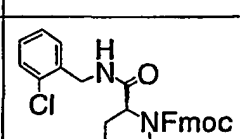
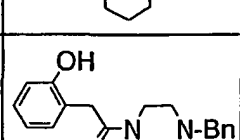
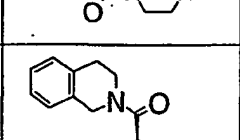
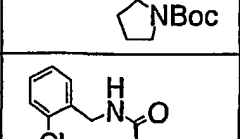
表中、以下に示す略号を用いる。また、置換基の前の数字は置換位置を示し、数字が複数個あるものは複数の置換を示す。例えば、3,4-Cl_2は3,4-ジクロロを示す。Ph：フェニル、Me：メチル、Et：エチル、iPr：2-プロピル、Bn：ベンジル、Ac：アセチル、Ms：メタンスルホニル、cHex：シクロヘキシル、TBS：t-ブチルジメチルシリル、Boc：t-ブトキシカルボニル、REx：参考例番号、Ex：実施例番号、Cmp：化合物番号、Str：構造式、Pos：結合位置、Sal：塩（無記載：フリー体；HCl：塩

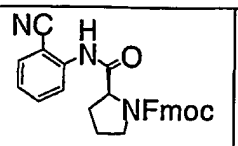
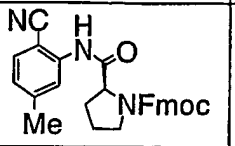
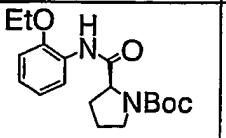
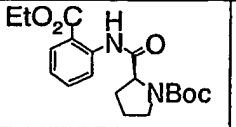
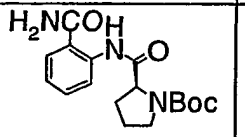
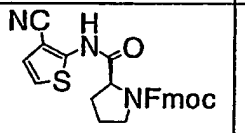
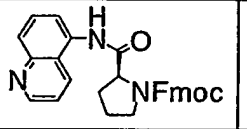
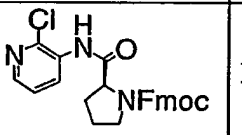
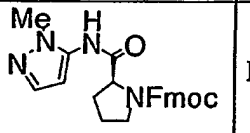
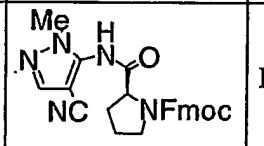
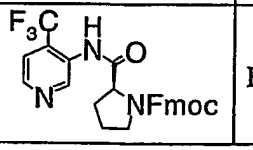
酸塩；Ma：マレイン酸塩；Fu：フマル酸塩；Ox：シュウ酸塩；数字は酸成分との比率を示し、例えば、2HClは二塩酸塩を意味する。)、Dat：物理化学的性状（FP：FAB-MS(M+H)$^+$、FN：FAB-MS(M-H)$^-$、EA：元素分析値(%)（Cal：計算値；Fnd：実測値)、NMR1：核磁気共鳴スペクトル（DMSO-d_6, TMS内部標準）の代表的なピークのδ値、NMR2：核磁気共鳴スペクトル（$CDCl_3$, TMS内部標準）の代表的なピークのδ値、MP：融点（℃））。

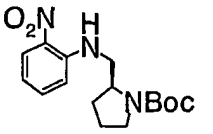
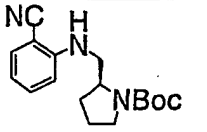
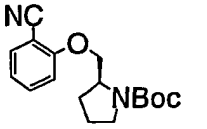
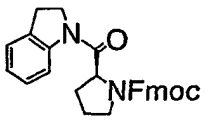
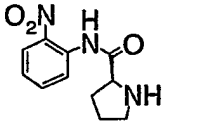
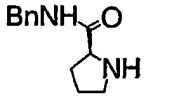
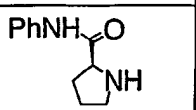
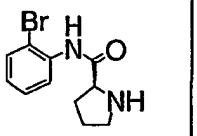
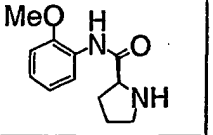
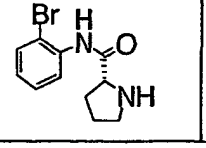
表1

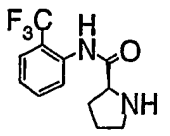
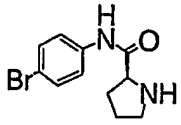
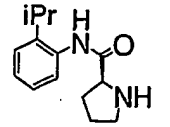
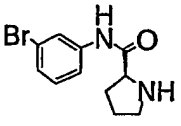
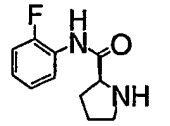
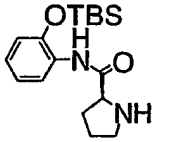
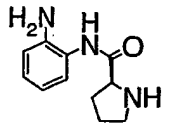
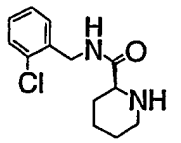
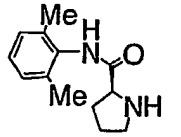
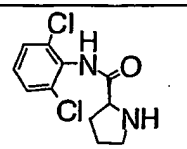
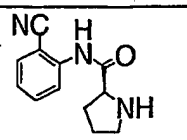
REx	Str	Dat
1a		MS(m/z) : 143(M^+) ; IR(neat) : 1622, 1586, 1493, 1180, 838cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 4.02(2H,brs), 4.60(1H,s), 6.14(1H,d,J=8.7),6.26(1H,s),7.07(1H,s)
1b		MS(m/z):223(M^+); IR(neat):3472, 3378, 2955, 2930, 1613, 1505, 1277, 1227, 925, 833, 783, 743 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz):0.24(6H,s),1.02(9H,s),3.50(2H,br s),6.59-6.83(4H,m)
1c		MS(m/z) : 237(M^+) ; IR(KBr) : 3475, 3387, 2956, 2932, 2859, 1615, 1484, 1283, 1171, 961, 838, 782cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 0.24(6H,s), 1.02(9H,s), 2.17(3H,s), 3.67(2H, brs), 6.53-6.71(3H,m)
1d		MS(m/z) : 237(M^+) ; IR(KBr) : 2955, 2930, 2858, 1502, 1236, 1164, 1006, 970, 875, 862, 839, 780cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 0.15(6H,s), 0.97(9H,s), 2.12(3H,s), 3.33(2H,s), 6.54 (1H,s), 6.55(2H,d,J=10.5)
1e		MS(m/z) : 257(M^+) ; IR(neat) : 3463, 3376, 2956, 2929, 1497, 1263, 944, 839, 781cm^{-1}; NMR2(300 MHz): 0.17(6H, s), 0.97(9H,s), 3.74(2H,brs), 6.58-6.67(2H,m), 6.79(1H,d, J=2.5)
1f		MS(m/z) : 268(M^+) ; IR(KBr) : 3484, 3355, 2951, 2929, 2856, 1564, 1230, 969, 872, 838cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 0.19(6H,s), 0.98(9H,s), 5.78(2H,brs), 6.71(1H,d,J=9.0), 6.90-6.96(1H,m), 7.49-7.54(1H,m)
1g		MS(m/z):237(M^+); IR(neat):2954, 2857, 1701, 1469, 1418, 1254cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 0.20(6H,s), 1.01(9H,s), 2.04 (3H,s), 3.58(2H,brs), 6.28(1H,d,J=7.8), 6.33(1H,d,J=7.8), 6.86 (1H,dd,J=7.8,7.8)
2a		FN : 232
2b		FP : 274
2c		FP : 248
2d		FN : 233
3		FAB-MS:264 (M^+)
4		FP : 248

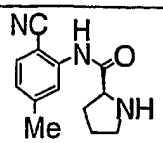
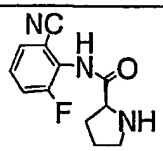
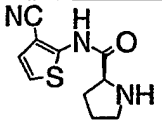
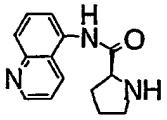
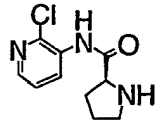
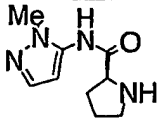
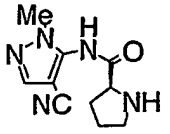
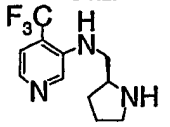
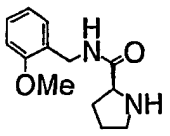
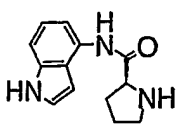
5		MS(m/z):457(M^+); IR(neat):3332, 3017, 1701, 1502, 1340, 1278, 1119, 758, 741 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.82-2.38 (4H,m), 3.52-3.84 (2H,m), 4.08-4.68 (4H,m), 6.98-7.83 (11H,m), 8.19-8.28 (1H,m), 8.78 (1H,br s)
6		MS(m/z):440(M^+); IR(neat):3261, 2955, 1697, 1683, 1451, 1418, 1355, 1127, 910, 761, 734 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.90-2.54 (10H,m), 3.28-3.72 (2H,m), 4.16-4.78 (4H,m), 6.97-7.82 (11H,m)
7		MS (m/z) : 481(M^+) ; IR(KBr) : 3401, 3261, 3007, 2957, 2896, 1679, 1528, 1478, 1438, 1355, 1336, 1264, 1176, 1128, 1090, 1035, 990, 908, 764, 742 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.90-2.25 (4H,m), 3.38-3.68 (3H,m), 4.28 (1H,br s), 4.43 (1H,m), 4.62 (2H,m), 7.15-7.45 (9H,m), 7.61 (2H,d,J=7.4), 7.76 (2H,d,J=7.4), 8.55 (1H,br s)
8		FP : 456
9		FP : 472
10		MS(m/z):426(M^+); IR(neat):3345, 2962, 1675, 1560, 1424, 1332, 1261, 1132, 1091, 1028, 740 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.62-2.14 (4H,m), 3.36-3.72 (2H,m), 4.14-4.58 (4H,m), 7.04-7.82 (13H,m)
11		MS(m/z):412(M^+); IR(neat):3315, 2883, 1696, 1602, 1196, 1121, 986, 909, 758, 740 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.60-2.12 (4H,m), 3.36-3.72 (2H,m), 4.16-4.62 (4H,m), 7.04-7.82 (13H,m)
12		MS(m/z):490(M^+); IR(neat):3371, 2979, 1698, 1523, 1437, 1417, 1338, 1176, 1119, 910, 757, 739 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.87-2.52 (4H,m), 3.38-3.76 (2H,m), 4.07-4.65 (4H, m), 6.92-7.86 (11H,m), 8.34 (1H,d,J=8.0)
13		MS(m/z):446(M^+); IR(neat):3385, 3302, 1698, 1524, 1442, 1417, 1354, 1337, 1120, 939, 741 cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 1.86-2.58 (4H,m), 3.36-3.77 (2H,m), 4.06-4.66 (4H,m), 6.98-7.84 (11H,m), 8.30-8.40 (1H,m)
14		MS(m/z):442(M^+); IR(neat):3314, 3008, 1699, 1670, 1602, 1535, 1425, 1253, 1125, 1024, 760, 739 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.88-2.56 (4H,m), 3.43-3.82 (5H,m), 4.12-4.60 (4H, m), 6.80-6.88 (1H,m), 6.90-7.84 (10H,m), 8.30-8.44 (1H,m)
15		MS(m/z):490(M^+); IR(neat):3371, 2979, 1698, 1523, 1437, 1417, 1338, 1176, 1119, 910, 757, 739 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.87-2.52 (4H,m), 3.38-3.76 (2H,m), 4.07-4.65 (4H, m), 6.92-7.86 (11H,m), 8.34 (1H,d,J=8.0)

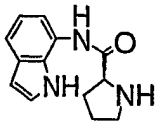
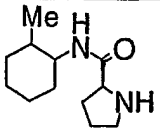
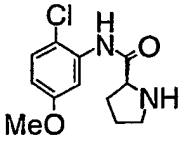
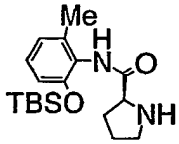
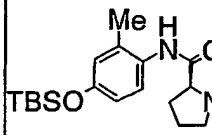
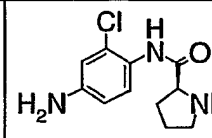
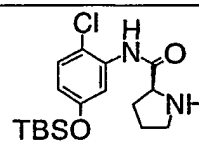
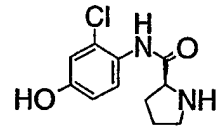
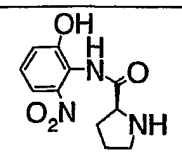
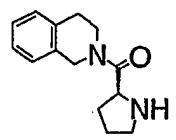
16		MS(m/z):480(M^+); IR(neat):3420, 3302, 2958, 1699, 1591, 1531, 1453, 1320, 1170, 1120, 758, 741 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.86-2.50 (4H,m), 3.38-3.76 (2H,m), 4.08-4.64 (4H, m), 7.08-7.84 (11H,m), 8.08-8.32 (1H,m)
17		MS(m/z):490(M^+); IR(neat):3327, 2893, 1703, 1678, 1490, 1430, 1129, 815, 761, 737 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.81-2.16 (3H,m), 2.44-2.64 (1H,m), 3.34-3.80 (2H,m), 4.10-4.62 (4H,m), 7.22-7.84 (12H,m)
18		MS(m/z):454(M^+); IR(neat):3305, 2963, 1695, 1525, 1450, 1355, 1176, 1120, 909, 734 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.05-1.30 (6H,m), 1.85-2.30 (3H,m), 2.51-2.67 (1H,m), 2.93-3.13 (1H,m), 3.38-3.70 (2H,m), 4.13-4.62 (4H,m), 7.02-7.44 (7H, m), 7.46-7.87 (5H,m)
19		MS(m/z):490(M^+); IR(neat):3317, 1682, 1592, 1540, 1478, 1421, 1179, 1126, 909, 735 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.80-2.64 (4H,m), 3.34-3.78 (2H,m), 4.00-4.62 (4H,m), 7.06-7.86 (12H,m), 9.29 (1H,br s)
20		MS(m/z):430(M^+); IR(neat):3287, 2954, 1697, 1620, 1539, 1454, 1354, 1259, 1122, 909, 734 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.84-2.62 (4H,m), 3.24-3.68 (2H,m), 4.04-4.64 (4H,m), 6.96-7.88 (11H,m), 8.23-8.33 (1H,m), 9.14 (1H,br s)
21		MS(m/z):542(M^+); IR(neat):3398, 2953, 1697, 1597, 1522, 1453, 1404, 1336, 1262, 1111, 911, 739 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 0.27 (6H,s), 0.95 (9H,s), 1.88-2.44 (4H,m), 3.38-3.74 (2H,m), 4.08-4.56 (4H,m), 6.78-7.94 (10H,m), 8.30-8.70 (2H,m)
22		MS(m/z):427(M^+); IR(neat):3375, 2889, 1698, 1455, 1298, 1199, 986, 844, 745 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.87-2.50 (4H,m), 3.38-4.06 (4H,m), 4.16-4.60 (4H,m), 6.66-6.80 (2H, m), 6.95-7.05 (1H,m), 7.16-7.45 (5H,m), 7.52-7.65 (2H,m), 7.68-7.84 (2H,m), 8.37 (1H,br s)
23		MS(m/z):474(M^+); IR(neat):3333, 2943, 1696, 1683, 1523, 1447, 1421, 1257, 1171, 1038, 756, 741 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.22-1.72 (4H,m), 2.22-2.37 (1H,m), 2.66-2.93 (1H, m), 3.84-4.92 (8H,m), 7.16-7.44 (8H,m), 7.48-7.62 (2H,m), 7.70-7.79 (2H,m)
24		MS(m/z) : 310(M^+) ; IR(KBr) : 3628, 3253, 2814, 1733, 1646, 1456, 1373, 1247, 1045, 1000, 865, 741cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 2.37-2.42(4H,m), 3.46(2H,s), 3.59-3.67(4H,m), 3.70(2H,s), 6.78(1H,t,J=7.3), 6.92-6.95 (2H,m), 7.14(1H,t, J=7.9), 7.20-7.34(5H,m), 9.74(1H,s)
25a		MS(m/z):330(M^+); IR(neat):2977, 1696, 1682, 1454, 1435, 1401, 1365, 1165, 1124, 927, 753 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.31-1.47 (9H,m), 1.78-1.47 (4H,m), 2.82-3.04 (2H,m), 3.38-3.94 (4H,m), 4.58-4.88 (3H,m), 7.06-7.24(4H,m)
25b		MS(m/z):338(M^+); IR(neat):3306, 2978, 1683, 1540, 1395, 1246, 1164, 921, 752, 733 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.18-1.58 (9H,m), 1.74-2.48 (4H,m), 3.16-3.60 (2H,m), 4.10-4.76 (3H,m), 7.10-7.54 (4H,m)

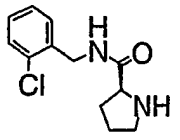
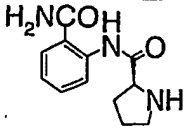
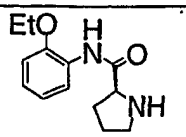
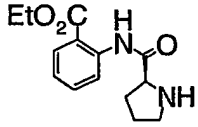
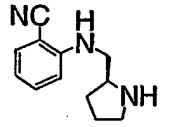
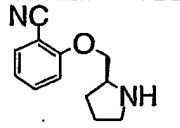
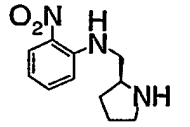
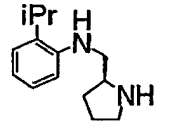
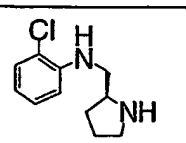
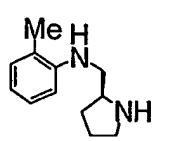
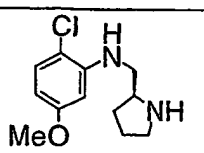
26		FP : 438
27		FP : 452
28		FP : 335
29		FP : 363
30		FP : 334
31		FP : 444
32		FP : 464
33		FP : 448
34		FP : 417
35		FP : 442
36		FP : 482

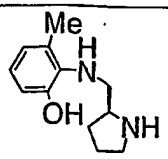
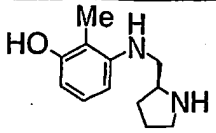
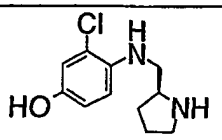
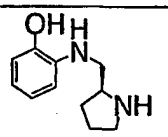
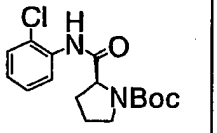
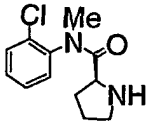
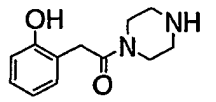
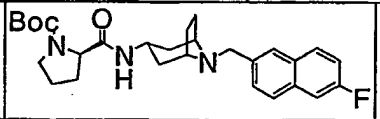
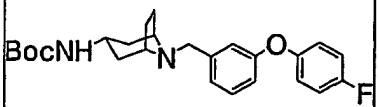
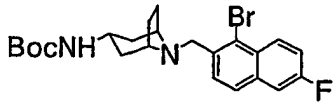
37a		MS(m/z) : 321(M^+) ; IR(KBr) : 3345, 2953, 1614, 1514, 1479, 1345, 1250, 1213, 1040, 869, 807cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.45(9H,m), 1.76-2.01(4H,m), 3.04-3.69(4H,m), 3.98-4.17(1H,m), 6.61(1H,m), 6.97-7.19(1H,m), 7.27 (1H,t, J=8.5), 7.30-7.45(1H,m), 8.03-8.20(1H,m)
37b		FP : 302
38		FP : 303
39		FP : 439
47		MS(m/z):235(M^+); IR(neat):3360, 3215, 2972, 2871, 1694, 1608, 1503, 1434, 1339, 1146, 744 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.73-1.85 (2H,m), 2.00-2.32 (3H,m), 3.05-3.20 (2H,m), 3.94 (1H,dd,J=4.9,9.3), 7.14-7.22 (1H,m), 7.60-7.68 (1H,m), 8.17-8.24 (1H,m), 8.82-8.87 (1H,m), 12.19 (1H,br s)
48		MS(m/z):204(M^+); IR(neat):3313, 1698, 1540, 1451, 1419, 1353, 1121, 909, 759, 736 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.67-2.25 (4H,m), 2.82-3.04 (2H,m), 3.77-3.84 (1H,m), 4.42-4.47 (2H,m), 2.82-3.04 (2H,m)
49		MS(m/z):190(M^+); IR(neat):3304, 3060, 2935, 1667, 1489, 1446, 1371, 1257, 1193, 925, 732 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.63-1.82 (2H,m), 2.10-2.30 (2H,m), 2.94-3.14 (2H,m), 3.80-3.88 (1H,m), 7.23-7.40 (5H,m), 9.76 (1H,br s)
50		MS(m/z):268(M^+); IR(neat):3347, 3222, 2970, 2871, 1683, 1588, 1507, 1437, 1292, 1025, 751cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.68-1.89 (2H,m), 2.01-2.29 (3H,m), 3.02-3.18 (2H,m), 3.92 (1H,dd,J=4.9,9.3), 6.92-7.02 (1H,m), 7.27-7.36 (1H,m), 7.51-7.57 (1H,m), 8.43-8.47 (1H,m), 10.47 (1H,br s)
51		MS(m/z):224(M^+); IR(neat):3345, 3237, 1682, 1593, 1515, 1442, 1297, 1102, 1056, 1035, 752 cm^{-1}; NMR2 (300 MHz): 4.67-1.89 (2H,m), 1.92-2.31 (3H,m), 3.00-3.18 (2H,m), 3.92 (1H,dd,J=4.9,9.1), 6.97-7.08 (1H,m), 7.22-7.40 (2H,m), 8.47 (1H,d,J=8.2), 10.47 (1H,br s)
52		MS(m/z):220(M^+); IR(neat):3283, 2967, 1672, 1598, 1523, 1461, 1250, 1118, 1028, 751 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.66-1.86 (2H,m), 1.98-2.27 (3H,m), 2.96-3.13 (2H,m), 3.82-3.91 (4H,m), 6.84-7.08 (3H,m), 8.39-8.46 (1H,m), 10.10 (1H,br s)
53		MS(m/z):268(M^+); IR(neat):3347, 3222, 2970, 2871, 1683, 1588, 1507, 1437, 1292, 1025, 751 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.68-1.89 (2H,m), 2.01-2.29 (3H,m), 3.02-3.18 (2H,m), 3.92 (1H,dd,J=4.9,9.3), 6.92-7.02 (1H,m), 7.27-7.36 (1H,m), 7.51-7.57 (1H,m), 8.43-8.47 (1H,m), 10.47 (1H,br s)

54		MS(m/z):258(M^+); IR(neat):3244, 2948, 2871, 1685, 1588, 1522, 1457, 1320, 1114, 1035, 763 cm^{-1}; NMR2 (300 MHz): 1.71-1.83 (2H,m), 2.00-2.28 (3H,m), 2.97-3.15 (2H,m), 3.91 (1H,dd,J=4.7,9.3), 7.18 (1H,t,J=7.7), 7.50-7.63 (2H,m), 8.43 (1H,d,J=8.5), 10.53 (1H,br s)
55		MS(m/z):268(M^+); IR(neat):3356, 2946, 1676, 1589, 1545, 1508, 1489, 1396, 1307, 1070, 826 cm^{-1}; NMR2 (300 MHz): 1.66-1.83 (2H,m), 1.84-2.09 (2H,m), 2.16-2.29 (1H,m), 2.93-3.14 (2H,m), 3.85 (1H,dd,J=5.1,9.1), 7.40-7.46 (2H,m), 7.49-7.55 (2H,m), 9.79 (1H,br s)
56		MS(m/z):232(M^+); IR(neat):3330, 3264, 2964, 1681, 1585, 1518, 1452, 1293, 1102, 756 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.27 (6H,t,J=6.7), 1.72-1.84 (2H,m), 2.00-2.30 (3H,m), 2.96-3.18 (3H,m) 3.92 (1H,dd,J=5.0,9.1), 7.09-7.30 (3H,m), 8.08 (1H, dd,J=1.5,8.2), 9.99 (1H,br s)
57		MS(m/z):268(M^+); IR(neat):3256, 2942, 2869, 1671, 1593, 1519, 1508, 1419, 775, 681, 668 cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 1.66-1.82 (2H,m), 1.97-2.28 (3H,m), 2.93-3.13 (2H,m), 3.85 (1H,dd,J=4.9,9.1), 7.14-7.24 (2H,m), 7.51-7.56 (1H,m), 7.83-7.87 (1H,m), 9.80 (1H,br s)
58		MS(m/z):208(M^+); IR(neat):3265, 2945, 2870, 1674, 1618, 1523, 1455, 1255, 1101, 753 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.64-1.85 (2H,m), 1.90-2.30 (3H,m), 2.98-3.15 (2H,m), 3.90 (1H, dd,J=4.9,9.1), 6.98-7.18 (3H,m), 8.36-8.46 (1H,m), 10.07 (1H,br s)
59		MS(m/z):320(M^+); IR(neat):3293, 2930, 1681, 1595, 1522, 1454, 1261, 1110, 916, 841 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 0.29 (6H,s), 1.04(9H,s), 1.66-1.84(2H,m), 1.96-2.12(2H,m), 2.15-2.30 (1H,m), 2.93-3.10 (2H,m), 3.83-3.92 (1H,dd,J=5.2,9.1), 6.78-6.99 (1H,m), 8.44-8.52 (1H, m), 10.13 (1H,br s)
60		MS(m/z):205(M^+); IR(neat):3347, 2968, 2874, 1673, 1518, 1456, 1303, 1198, 1157, 986, 749 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.70-1.88 (2H,m), 1.98-2.32 (3H,m), 2.95-3.16 (2H,m), 3.84-4.06 (3H,m), 6.74-6.85 (2H,m), 6.99-7.08 (1H,m), 7.18-7.30 (2H,m), 9.60 (1H,br s)
61		MS(m/z):252(M^+); IR(neat):3295, 2929, 1638, 1518, 1438, 1296, 1127, 1051, 868, 750 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.32-1.64 (4H,m), 1.72-1.87 (1H,m), 1.94-2.06 (1H,m), 2.18-2.30 (1H,m), 2.61-2.75 (1H,m), 2.97-3.08 (1H,m), 3.20-3.33 (1H,m), 4.53 (2H,d,J=6.0), 7.18-7.40 (4H,m)
62		MS(m/z):218(M^+); IR(neat):3266, 2967, 2869, 1666, 1501, 1100, 911, 769, 731cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.73-1.92 (2H,m), 1.99-2.32 (9H,m), 2.97-3.16 (2H,m), 3.92 (1H,dd, J=4.9,9.3), 7.07 (3H,s), 9.18 (1H,br s),
63		MS (m/z) 259(M^+); IR(KBr):3429, 3329, 3249, 3075, 2956, 2871, 1685, 1565, 1489, 1428, 1101, 919, 826, 777 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.72-1.96 (2H,m), 2.09-2.44 (3H,m), 3.32-3.15 (2H,m), 3.94 (1H,dd,J=5.3,8.6), 7.13 (1H,t,J=7.3), 7.35 (2H,d,J=7.4), 9.55 (1H,br s)
64		FP : 216

65		FP : 230
66		FP : 234
67		FP : 250
68		FP : 222
69		FP : 242
70		FP : 226
71		FP : 195
72		FP : 220
73		FN : 258
74a		MS (m/z) :234(M^+); IR(KBr):3328, 3080, 2975, 2955, 1669, 1543, 1430, 774cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.60-76(2H,m), 1.84-2.00(2H,m), 2.04-2.20 (1H,m), 2.81-3.02(2H,m), 3.69-3.72(1H,m), 3.83(3H,s), 4.42(2H,d,J=6.0), 6.84-6.92(2H,m), 7.21-7.27(2H,m)
74b		MS(m/z) : 229(M^+) ; IR(KBr) : 3217, 2969, 1658, 1587, 1529, 1415, 1092, 750cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.72-2.00 (4H,m), 2.06-2.31(2H,m), 3.02-3.18(2H,m), 3.95(1H,dd, J= 9.3,5.1), 6.54(1H,brs), 7.16-7.22(3H,m), 7.93-7.98(1H,m), 8.34 (1H,brs)

74c		MS(m/z) : 229(M^+) ; IR(KBr) : 3221, 2955, 1651, 1530, 1500, 1442, 1343, 1105, 899, 788, 727cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.69-2.00(4H,m), 1.99-2.30(2H,m), 3.02-3.19(2H, m), 3.90(1H,m), 6.60(1H,s), 7.14-7.24(3H,m), 7.91-7.99 (1H,m), 9.05(1H,s)
74d		MS(m/z) : 210(M^+) ; IR(neat) : 3315, 2926, 2855, 1660, 1520, 1447, 1407, 1346, 1109, 1257, 923cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 0.81-0.98(3H,m), 0.98-2.27(13H,m), 2.83-3.18 (1H, m), 3.29-3.53(2H,m), 3.68-3.78(1H,m)
74e		MS(m/z):254(M^+); IR(neat):1685, 1590, 1520, 1459, 1306, 1169, 1027cm^{-1}; NMR2(300 MHz): 1.75-1.82 (2H,m), 2.00-2.25(3H,m), 2.95-3.18(2H,m), 3.81(3H,s), 3.91(1H,dd,J= 8.4,4.5), 6.58(1H,d,J=9.3), 7.22 (1H,d, J=9.3), 8.18(1H,s), 10.45(1H,s)
74f		MS(m/z) : 334(M^+) ; IR(KBr) : 3308, 2955, 2930, 2859, 1681, 1585, 1503, 1469, 1293, 1050, 973, 838, 782cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 0.21(6H,d,J=8.7), 0.99(9H,m), 1.71-1.88 (4H,m), 2.20(3H,s), 2.98-3.13(2H,m), 3.89 (1H,dd,J=9.3, 5.3), 6.69(1H,d,J=7.8), 6.82(1H,d,J=7.5), 7.00(1H,t,J=8.0), 9.18(1H,s)
74g		MS(m/z) : 334(M^+) ; IR(KBr) : 3275, 2956, 2932, 2859, 1679, 1523, 1290, 1254, 1218, 1163, 1010, 969, 859, 840, 781cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 0.17(6H,s), 0.99(9H,s), 1.70-1.88 (4H,m), 2.21(3H,s), 2.96-3.14(2H,m), 3.89 (1H,dd,J=9.0,5.0), 6.66(1H,s), 6.67(1H,d,J=8.1), 7.82 (1H,d,J=8.1), 9.61(1H,s)
74h		MS(m/z):239(M^+); IR(neat):3419, 1635, 1541, 1418, 1306, 1045cm^{-1} ; NMR (300 MHz, CD_3OD): 1.66-1.74 (2H,m), 1.94-2.17(4H,m), 2.42-2.54 (1H,m), 3.22-3.40 (2H,m), 4.42 (1H,brt,J=6.9), 6.72 (1H,dd,J=8.4,1.5), 6.88 (1H,brs), 7.29 (1H,d,J=8.4)
74i		MS(m/z):354(M^+); IR(neat):2929, 1584, 1508, 1458, 1422, 1297cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 0.22(6H,s), 0.97(9H,s), 1.74-1.82(2H,m), 2.00-2.30(3H,m), 2.98-3.17(2H,m),3.90(1H,dd, J=6.3,5.0), 6.51(1H,dd,J=8.4,2.7), 7.18(1H,d,J=8.4), 8.10 (1H,d,J=2.7), 10.38(1H,brs)
74j		MS(m/z) : 240(M^+) ; IR(KBr) : 3278, 2966, 1659, 1529, 1458, 1434, 1364, 1282, 1212, 1103, 1039, 877, 846cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.63-2.22(5H,m), 2.95-3.20(1H,m), 3.87 (1H,dd,J=9.4,5.0), 6.67(1H,dd,J=8.8,2.6), 2.50 (1H,d,J=2.6), 8.03(1H,d,J=8.8)
74k		MS(m/z) : 251(M^+) ; IR(KBr) : 3256, 2969, 1665, 1530, 1361, 1258, 799, 725cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.81 (2H,tt, J=6.3,6.3), 2.01-2.09(2H,m), 2.17-2.31(1H,m), 3.15(2H,t,J= 6.6), 4.01(1H,dd,J=9.3,4.5), 7.20-7.34 (2H,m), 7.68(1H,brd, J=8.4)
75		MS(m/z):230(M^+); IR(neat):3296, 2941, 1643, 1454, 1417, 1225, 731, 926cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.58-1.92 (3H,m), 2.07-2.25 (1H,m), 2.76-2.96 (3H,m), 3.06-3.27(2H,m), 3.96-4.05(1H,m), 4.64(1H,d,J=4.9), 4.76(1H,s), 7.07-7.25(4H,m)

76		MS(m/z):238(M^+); IR(neat):3266, 3086, 2779, 1667, 1572, 1444, 1205, 1140, 1050, 837, 799, 755 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.91-2.09 (3H,m), 2.28-2.46 (1H,m), 2.72-3.18 (1H, m), 3.25-3.45 (2H,m), 4.40-4.59 (2H,m), 4.62-4.73 (1H,m), 7.12-7.38 (3H,m), 8.35-8.55 (1H,m), 11.53 (1H,br s)
80		FN : 232
81		FP : 235
82		FP : 263
83		FP : 202
84		FP : 203
85		MS(m/z) : 221(M^+) ; IR(KBr) : 3372, 2958, 2869, 1618, 1571, 1512, 1416, 1353, 1265, 1233, 1154, 1038, 743 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.41-1.57(1H,m), 1.64-2.01 (3H,m), 2.96 (2H,t,J=6.8), 3.11-3.34(2H,m), 3.45 (1H,quint,J=6.2), 6.59 (1H,t,J=7.7), 6.82(1H,d,J=8.5), 7.36(1H,t,J=8.2), 8.12(1H,d, J=8.5), 8.24(1H,s)
89a		MS(m/z):218(M^+); IR(neat):3364, 2961, 2871, 1675, 1603, 1509, 1450, 1202, 1134, 1039, 747 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.22-1.32 (6H,m), 1.44-1.56 (1H,m), 1.67-2.00 (4H,m), 2.85-3.03 (4H,m), 3.17-3.24 (1H,m), 3.40-3.51 (1H,m), 6.59-6.76 (2H,m), 7.06-7.17 (2H,m)
89b		MS(m/z):210(M^+); IR(neat):3398, 2953, 1736, 1599, 1510, 1460, 1322, 1247, 1033, 743cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.39-1.98(4H,m), 2.83-3.04(2H,m), 3.30-3.42 (1H,m), 3.60-3.71(1H,m), 4.67(1H,s), 6.57(1H,t,J=7.6), 6.63(1H,d,J=7.0), 7.08(1H,t,J=7.0), 7.19(1H,d,J=7.6)
89c		MS(m/z) : 190(M^+) ; IR(KBr) : IR(KBr) : 3348, 2959, 2871, 1605, 1515, 1401, 1319, 1260, 746cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 1.47-1.56(1H,m), 1.69-1.86(2H,m), 1.90-2.01 (1H,m), 2.16 (3H,s), 2.95(2H,t,J=6.3), 3.04 (1H,dd,J=15.0,8.3), 3.23(1H, dd,J=12.0,4.7), 3.42-3.49 (1H,m), 6.60(1H,d,J=8.1), 6.64 (1H,t,J=7.5), 7.04(1H,d,J=9.9), 7.10(1H,t,J=7.7)
89d		MS(m/z) : 240(M^+) ; IR(neat) : 1637, 1606, 1509, 1458, 1421, 1213, 1026cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 1.40-1.55(1H, m),1.64-2.25(4H,m),2.93-3.22(4H,m),3.38-3.50(1H,m), 3.76 (3H,s), 4.71(1H,s), 6.15-6.23(2H,m), 7.12 (1H,d,J=8.4)

89e		MS(m/z) : 206(M^+) ; IR(KBr) : 3277, 2969, 2871, 1659, 1542, 1471, 1301cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 1.42-1.75 (2H, m), 1.77-1.86(2H,m), 2.07-2.23(2H,m), 2.28(3H,s), 3.01-3.18 (2H,m), 4.00(1H,dd,J=4.8,9.6), 6.73 (1H,dd,J=7.5,0.6), 6.90 (1H,d,J=8.1), 7.03(1H,t,J=7.8)
89f		MS(m/z):220(M^+); IR(neat):2927, 1588, 1523, 1469, 1254, 1141cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 1.45-2.05(4H,m), 2.06(3H,s), 2.95-3.60(5H,m), 5.31(1H,s), 6.20 (1H,d,J=8.1), 6.25(1H,d, J=7.2), 6.92(1H,dd,J=8.1,7.2)
89g		MS(m/z) : 226(M^+) ; IR(KBr) : 3310, 2961, 1495, 1388, 1273, 1212, 1026, 906, 843, 798cm^{-1} ; NMR1 (300 MHz): 1.23-1.80(5H,m), 2.62-2.99(4H,m), 4.51(1H,s), 6.54 (2H,s), 6.65(1H,s)
90a		MS(m/z) : 192(M^+) ; IR(KBr) : 3356, 3225, 2954, 1641, 1586, 1532, 1452, 1383, 1282, 1103, 757 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.62-31 (5H,m), 2.97-3.14 (2H,m), 3.67 (1H,s), 3.84 (1H,m), 6.83 (1H,t,J=7.7), 6.94-7.12 (3H,m), 9.98 (1H,s)
90b		MS(m/z) : 324(M^+) ; IR(KBr) : 3274, 2972, 1704, 1671, 1593, 1523, 1407, 1288, 1180, 762cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.48(9H,s), 1.90-1.98(2H,m), 2.10-2.52(2H,m), 3.40-3.60 (2H,m), 4.30-4.55(2H,m), 7.01-7.07(1H,m), 7.23-7.30(1H, m), 7.36(1H,brd,J=8.1), 8.40 (1H,brd,J=8.1), 9.22(1H,brs)
90c		MS(m/z) : 238(M^+) ; IR(neat) : 3417, 1682, 1487, 1442, 1205cm^{-1}; NMR2(300 MHz): 1.68-2.05(4H,m), 3.30 (3H,s), 3.32-3.44(2H,m), 3.96, 4.31(1H,brs), 7.31-7.58 (4H,m)
90d		MS(m/z) : 220(M^+) ; IR(KBr) : 3249, 2918, 1629, 1594, 1459, 1286, 1238, 1183, 1025, 841, 758cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 2.77-2.85(4H,m), 3.56-3.65(4H,m), 3.71(2H,s), 6.79 (1H,t,J=7.4), 6.95(2H,t,J=8.2), 7.15(1H,t,J=7.9), 9.74(1H,s)
40		FP : 456
41		MS(m/z) : 426(M^+) ; IR(neat) : 3336, 2926, 1702, 1586, 1506, 1367, 1161, 1042, 942, 847, 778, 692 cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 1.37-1.85(6H,m), 1.43 (9H,s), 1.92-2.02(2H, m), 3.18(2H,s), 3.50(2H,s), 3.78(1H,m), 4.15(1H,m), 6.80-6.85(1H,m), 6.91-7.10 (4H,m), 7.22-7.27 (3H,m)
42		MS(m/z) : 462(M^+) ; IR(KBr) : 3319, 2927, 1683, 1537, 1367, 1321, 1242, 1173, 1043, 870 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.43(9H,s), 1.45-2.18 (8H,m), 3.23(2H,s), 3.80 (1H,m), 3.81(2H,s), 4.32(1H,m), 7.29-7.36 (1H,m), 7.43 (1H,dd,J=9.3, 2.7), 7.71 (1H,d,J=8.5), 7.82 (1H,d,J=8.5), 8.32 (1H,dd,J= 9.3,5.2)

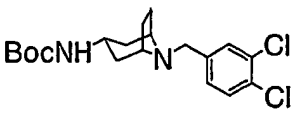
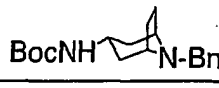
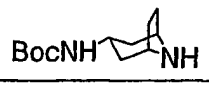
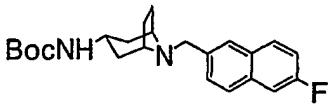
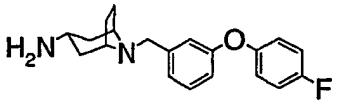
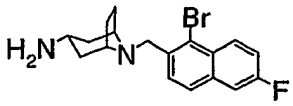
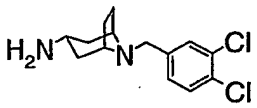
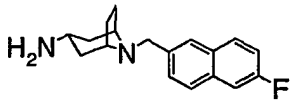
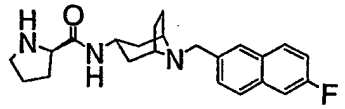
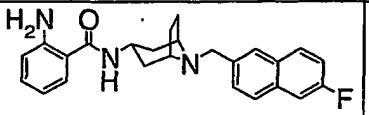
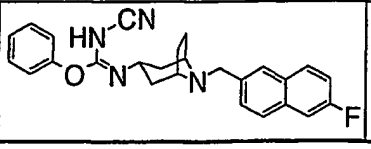
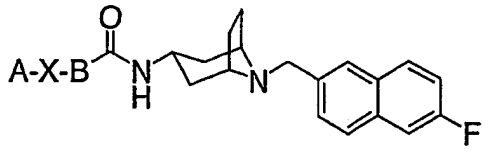
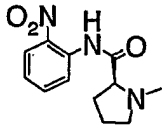
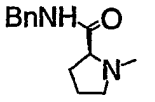
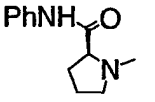
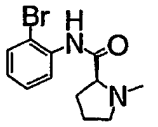
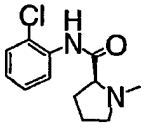
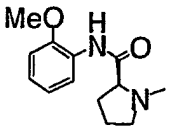
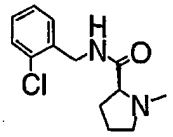
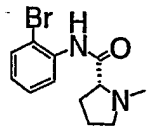
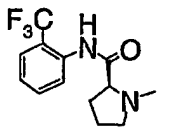
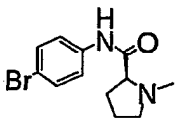
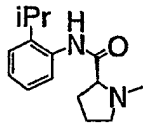
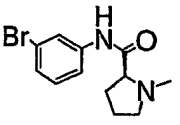
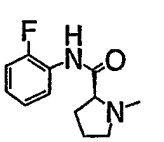
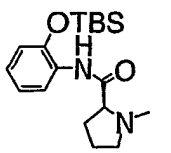
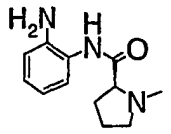
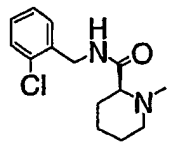
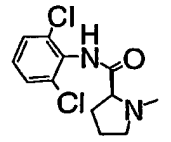
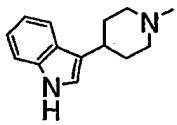
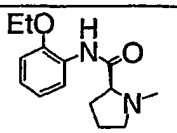
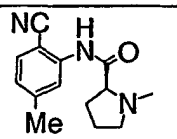
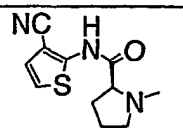
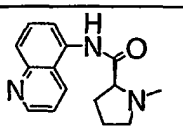
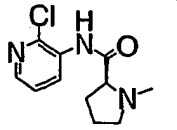
43		MS (m/z): 384 (M^+); IR(KBr): 3344, 2955, 1682, 1525, 1473, 1169, 1045 cm^{-1}; NMR2 (300 MHz): 1.44 (9H,s), 1.45-1.60 (2H,m), 1.65-1.80 (2H,m), 1.80-1.87(2H,m), 1.99-2.03(2H,m),3.19(2H, brs), 3.50(2H,brs), 3.80(1H,brs), 4.35(1H, brs), 7.21-7.25(1H, m), 7.38 (1H,d,J=8.4), 7.50 (1H, brs)
44		FP : 317
45		Sal : HCl FP : 227
46		FP : 385
77		MS(m/z): 326(M^+); IR(KBr): 2929, 1583, 1502, 1443, 1254, 1200, 1083, 850, 784cm^{-1}; NMR2 (300 MHz): 1.20-1.87(8H,m), 1.88-2.04(2H,m), 2.96(1H,sep, J=5.6), 3.17(2H, s), 3.53(2H,s), 6.81 (1H, dd,J=8.0,1.4), 6.98-7.10 (3H,m), 7.22-7.27 (4H,m)
78		MS(m/z): 362(M^+); IR(KBr): 3319, 2927, 1683, 1537, 1367, 1321, 1242, 1173, 1043, 870 cm^{-1}; NMR2(300 MHz): 1.28-1.81 (6H, m), 2.00-2.19 (2H,m), 2.99 (1H, sep, J=5.5), 3.22 (2H,s), 3.83 (2H,s), 7.33 (1H, dt,J=8.0,2.5), 7.44 (1H,dd,J= 9.3, 2.5), 7.51 (1H,t,J=7.1), 7.72 (1H,d,J=8.5), 7.86 (1H,d, J=8.5), 8.32 (1H,dd,J=9.6,5.8)
79		MS (m/z): 284 (M^+); IR (neat): 2930, 1561, 1469, 1340, 1129, 1030 cm^{-1}; NMR2(300 MHz): 1.41-1.50 (2H,m), 1.56-1.63 (2H,m), 1.66-1.74(2H,m), 1.95-1.99 (2H,m), 2.91-3.02 (1H,m), 3.14-3.16 (2H,m), 3.50 (2H,s), 7.19-7.23 (1H,m), 7.37 (1H, d,J=8.1), 7.50-7.51 (1H,m)
86a		Sal : 2HCl FP : 285
86b		FP : 356
87		FP : 404
88		FP : 429

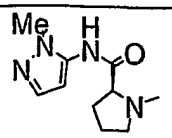
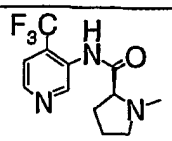
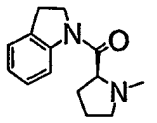
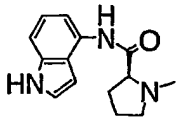
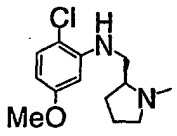
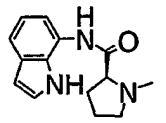
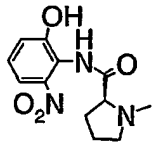
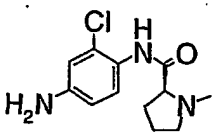
表2

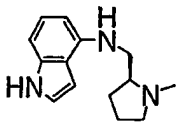
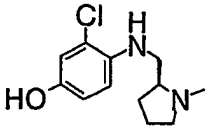
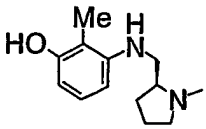
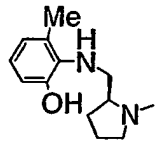
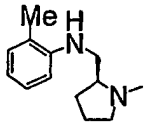
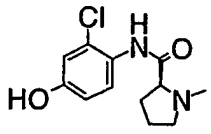
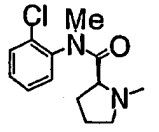


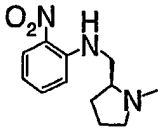
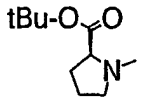
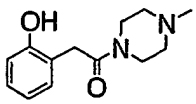
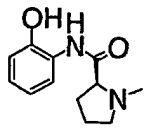
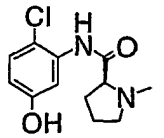
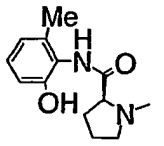
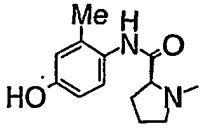
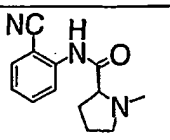
Ex	A-X-B-	Dat
1		MS(m/z):545(M^+); IR(neat):3327, 2953, 1698, 1609, 1500, 1433, 1339, 1277, 753, 665 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.52-2.34(12H,m), 3.23-3.40(3H,m), 3.54-3.63(1H,m), 3.68(2H, s), 4.01-4.16(1H,m), 4.37-4.45(1H,m), 4.65(1H,dd,J=2.7, 8.2), 7.13-7.30(2H,m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.56-7.68 (2H,m), 7.72-7.86 (3H,m), 8.17-8.24 (1H, m), 8.80-8.85 (1H,m), 11.13 (1H,br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -12.2°(c=0.25,$CHCl_3$)
2		MS(m/z):514(M^+); IR(neat):3318, 2954, 1664, 1632, 1612, 1528, 1216, 871, 808, 755 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.43-1.58 (2H,m), 1.66-2.20 (9H,m), 2.37-2.48 (1H,m), 3.16-3.38 (4H,m), 3.66 (2H,s), 3.94-4.22 (2H,m), 3.94-4.22 (2H,m), 4.38- 4.47 (3H,m), 7.18-7.34 (5H,m), 7.40-7.62 (3H,m), 7.71-7.83 (3H,m) ; $[\alpha]^{20}_D$: -40.3°(c=0.65,$CHCl_3$)
3		MS(m/z):500(M^+); IR(neat):3304, 2952, 1686, 1601, 1536, 1444, 1250, 1141, 754, 665 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.59-1.72 (2H,m), 1.73-2.23 (9H,m), 2.53-2.64 (1H,m), 3.12-3.24 (1H,m), 3.25-3.40 (3H,m), 3.73 (2H,s), 4.02-4.19 (1H,m), 4.24-4.36 (1H,m), 4.56-4.65 (1H,m), 7.02-7.09 (1H,m), 7.21-7.34 (3H,m), 7.40-7.65 (4H,m), 7.72-7.83 (3H,m), 9.87 (1H,br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -70.3°(c=0.15,$CHCl_3$)
6		MS(m/z):578(M^+); IR(neat):3356, 2954, 1690, 1633, 1530, 1437, 1340, 1216, 871, 754 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.48-2.15 (11H,m), 2.42-2.50(1H,m), 3.24-3.34(3H,m), 3.41-3.50 (1H,m), 3.67 (2H,s), 4.04-4.18 (1H,m), 4.22-4.30 (1H,m), 4.60-4.67 (1H,m), 6.91-6.99(1H,m), 7.19-7.33 (2H,m), 7.40-7.62 (3H,m), 7.72-7.84 (3H,m), 8.24-8.34 (1H,m), 9.25 (1H, br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -40.5°(c=0.24,$CHCl_3$)
7		MS(m/z):534(M^+); IR(neat):3368, 2953, 1692, 1593, 1530, 1441, 1341, 1248, 1216, 871, 754 cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 1.48-2.16(11H,m), 2.46-2.55(1H,m), 3.20-3.31(3H,m), 3.36-3.45 (1H,m), 3.68 (2H,s), 4.02-4.17 (1H,m), 4.21-4.32 (1H, m), 4.63-4.68 (1H,m), 6.97-7.07 (1H,m), 7.20-7.29 (2H,m), 7.31-7.36(1H,m), 7.40-7.47 (1H,m), 7.55-7.62 (1H,m), 7.71-7.83 (3H,m), 8.31-8.37 (1H,m), 9.49 (1H,br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -52.6°(c=0.28,$CHCl_3$)
8		MS(m/z):530(M^+); IR(neat):3383, 2954, 1681, 1632, 1601, 1529, 1341, 1252, 1217, 871, 754 cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 1.49-2.17(11H,m), 2.41-2.50(1H,m), 3.23-3.34(3H,m), 3.38-3.47(1H,m), 3.68(2H,s), 3.84(3H,s), 4.04-4.26 (2H,m), 4.52-4.59 (1H,m), 6.83-7.06 (3H,m), 7.19-7.30 (1H,m), 7.40-7.48 (1H,m), 7.54-7.62 (1H,m), 7.72-7.82 (3H,m), 8.31-8.36 (1H, m), 9.25 (1H,br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -52.2°(c=0.23,$CHCl_3$)

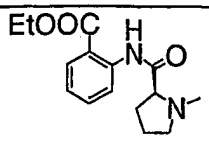
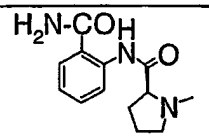
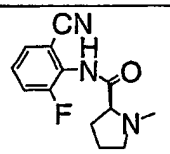
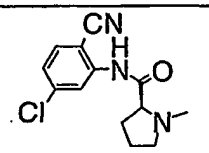
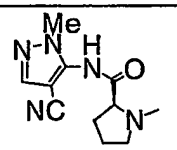
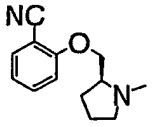
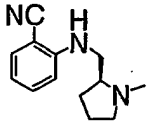
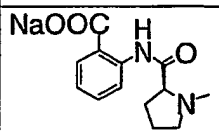
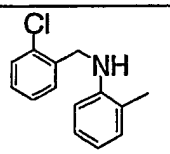
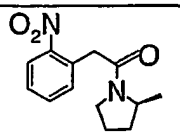
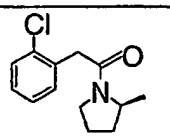
9		MS(m/z):548(M^+); IR(neat):3263, 2948, 1660, 1642, 1624, 1547, 1537, 1354, 1216, 1040, 866, 756 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.43-1.58 (2H,m), 1.66-2.14 (9H,m), 2.36-2.47 (1H, m), 3.15-3.38 (4H,m), 3.67 (2H,s), 3.95-4.22 (2H,m), 4.42-4.56 (3H,m), 7.12-7.35 (4H,m), 7.39-7.48 (1H,m), 7.54-7.84 (5H,m) ; $[\alpha]^{20}_D$: -40.2°(c=0.14,$CHCl_3$)
11		MS(m/z):578(M^+); IR(neat):3356, 2954, 1690, 1633, 1530, 1437, 1340, 1216, 871, 754 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.48-2.15 (11H,m), 2.42-2.50(1H,m), 3.24-3.34(3H,m), 3.41-3.50 (1H,m), 3.67 (2H,s), 4.04-4.18 (1H,m), 4.22-4.30 (1H,m), 4.60-4.67 (1H,m), 6.91-6.99 (1H,m), 7.19-7.33(2H,m), 7.40-7.62 (3H,m), 7.72-7.84 (3H,m), 8.24-8.34 (1H,m), 9.25 (1H, br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: +48.3°(c=0.19,$CHCl_3$)
12		MS(m/z):568(M^+); IR(neat):3385, 2954, 1693, 1529, 1320, 1170, 1115, 871, 758 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.48-2.16 (11H,m), 2.42-2.50 (1H,m), 3.20-3.32 (3H,m), 3.36-3.45 (1H,m), 3.67 (2H,s), 4.02-4.18 (1H,m), 4.22-4.30 (1H,m), 4.63-4.70 (1H,m), 7.17-7.29 (2H,m), 7.41-7.61 (4H,m), 7.72-7.83 (3H,m), 8.19 (1H,d,J=8.0), 9.20 (1H,br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -32.5°(c=0.11,$CHCl_3$)
13		MS(m/z):578(M^+); IR(neat):3267, 2952, 1690, 1630, 1531, 1398, 1249, 1216, 1073, 826, 756 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.48-2.26 (11H,m), 2.55-2.65(1H,m), 3.10-3.36(4H,m), 3.67 (2H,s), 3.88-4.24 (2H,m), 4.56-4.62 (1H,m), 7.19-7.48 (6H, m), 7.55-7.60 (1H,m), 7.72-7.82 (3H,m), 10.11 (1H,br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -58.1°(c=0.12,$CHCl_3$)
14		MS(m/z):542(M^+); IR(neat):3356, 2960, 1685, 1630, 1611, 1587, 1530, 1342, 1249, 870, 756 cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 1.16-1.27(6H,m), 1.50-2.20(11H,m), 2.56-2.67 (1H,m), 3.04- 3.37 (5H,m), 3.67 (2H,s), 4.043-4.28 (2H,m), 4.68 (1H,d,J=7.4), 7.07-7.28 (4H,m), 7.44 (1H, dd,J=2.5,9.9), 7.58 (1H,d,J=8.5), 7.72-7.91 (4H,m), 9.50 (1H,br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -68.6°(c=0.09,$CHCl_3$)
15		MS(m/z):578(M^+); IR(neat):3264, 2952, 1690, 1627, 1611, 1591, 1530, 1478, 1420, 1249, 870, 756 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.62-2.22 (11H,m), 2.53-2.68 (1H,m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.26-3.40 (3H,m), 3.74 (2H,s), 4.00-4.18 (1H,m), 4.25-4.44 (1H,m), 4.56-4.62 (1H,m), 7.10-7.30 (3H,m), 7.39-7.48 (2H,m), 7.58-7.65(1H,m), 7.72-7.86(4H,m), 10.13(1H,br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -78.0°(c=0.18,$CHCl_3$)
16		MS(m/z):518(M^+); IR(neat):3379, 2955, 1691, 1616, 1527, 1456, 1342, 1216, 871, 757 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.47-1.62 (2H,m), 1.71-2.20 (9H,m), 2.52-2.62 (1H,m), 3.14-3.40 (4H,m), 3.68 (2H,s), 4.02-4.27 (2H,m), 4.61-4.68 (1H,m), 6.86-7.14 (3H,m), 7.20-7.30 (1H,m), 7.40-7.47(1H,m), 7.55-7.62 (1H,m), 7.71-7.84 (3H,m), 8.24-8.32 (1H,m), 9.79 (1H, br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -80.8°(c=0.22,$CHCl_3$)
17		MS(m/z):630(M^+); IR(neat):3379, 2953, 1636, 1597, 1521, 1454, 1340, 1253, 913, 840, 754 cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 0.30(6H,s), 1.02(9H,s), 1.42-1.58 (2H,m), 1.66-2.18 (9H,m), 2.28-2.42 (1H,m), 3.08-3.46 (4H,m), 3.68 (2H,s), 3.96-4.22 (2H,m), 4.43-4.52 (1H,m), 6.78-6.86 (1H,m), 6.88-6.98 (2H, m), 7.18-7.30 (1H,m), 7.38-7.47 (1H,m), 7.53-7.62 (1H,m), 7.70-7.84 (3H,m), 8.34-8.44 (1H,m), 8.93 (1H,br s)

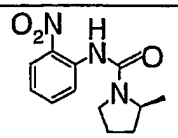
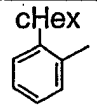
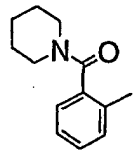
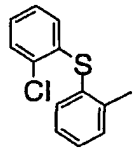
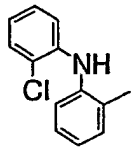
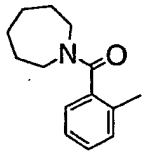
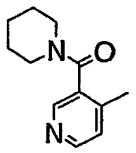
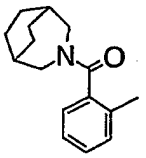
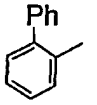
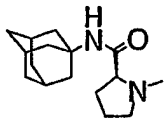
18		MS(m/z):515(M^+); IR(neat):3350, 2955, 1677, 1628, 1612, 1533, 1511, 1480, 1217, 1140, 754 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.48-2.25 (11H,m), 2.50-2.58(1H,m), 3.16-3.40(4H,m), 3.67 (2H,s), 3.90-4.10(1H,m), 4.18-4.26(1H,m), 4.56-4.65(1H, m), 6.71-6.80 (2H,m), 6.96-7.03 (1H,m), 7.20-7.30 (1H,m), 7.36-7.48 (2H,m), 7.54-7.62 (1H,m), 7.71-7.82 (3H,m), 9.11 (1H,br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -114°(c=0.04,$CHCl_3$)
22		MS(m/z):562(M^+); IR(neat):3346, 2942, 1663, 1629, 1528, 1246, 1140, 1050, 909, 732 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.75-1.82(11H,m), 2.00-2.15(2H,m), 2.20-2.35 (1H,m), 2.36-3.00 (1H,m), 3.23 (2H,br s), 3.42-3.54 (1H, m), 3.66 (2H,s), 3.96-4.12(1H,m), 3.96-4.12(1H,m), 4.32-4.63(3H,m), 4.84(1H,s), 6.78-6.90(1H,m),7.12-7.36(5H,m),7.38-7.47(1H,m),7.53-7.62 (1H,m),7.70-7.84(3H,m) ; $[\alpha]^{20}_D$: -52.7°(c=0.21,$CHCl_3$)
27		MS (m/z) : 568 (M^+) ; IR (KBr) : 3373, 2952, 1612, 1512, 1342 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.59 (4H,brs),1.74-1.80 (2H,m), 1.85-1.95 (2H,m), 2.02-2.13 (3H,m), 2.59(1H, brdd, J=5.7,12), 3.23-3.31 (3H,m), 3.37-3.43 (1H,m), 3.69 (2H,s), 4.04-4.17 (1H,m), 4.29 (1H,brd,J=7.2), 4.68 (1H, d,J=7.5), 7.14 (1H,dd,J=7.5,8.4), 7.20-7.29(1H,m), 7.34 (2H,d,J=7.8), 7.44 (1H,dd,J=2.4,9.9), 7.60 (1H,brd,J=8.1), 7.74-7.82 (3H, m), 9.33 (1H,brs) ; $[\alpha]^{20}_D$: -94.2°(c=0.01,$CHCl_3$)
31		IR(KBr) : 3412, 2927, 2851, 1734, 1615, 1527, 1479, 1458, 1374, 1341, 1300, 1222, 1140, 1107, 1047, 975, 872, 807, 741 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 7.58-1.70 (2H, m), 1.70-1.84 (2H,m),1.86-1.95(2H,m),2.00-2.18(4H,m),2.86-3.06(3H,m), 3.30 (2H,br s), 3.72 (2H,br s), 4.03 (2H,d,J=13.2), 4.50 (1H, br s), 6.91 (1H,s), 7.10 (1H,t, J=7.4), 7.18 (1H,t,J=8.0), 7.24 (1H,m), 7.36(1H,d,J=8.0), 7.43(1H,dd,J=2.2,9.9), 7.60(2H,t, J=6.7), 7.72-7.81 (3H, m), 8.40-8.75 (1H,br s) ; HR-MS (m/z) 511.53(M^+)
34		Sal: Fu FP: 545 ; NMR1: 1.39 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 7.69 (1H, dd, *J* = 10.3, 2.5 Hz), 8.18 (1H, d, *J* = 7.8 Hz)
35		Sal: Fu FP: 540 ; NMR1: 2.36 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.41 (1H, dd, *J* = 8.3, 3.4 Hz)
36		FP: 532 ; EA: Cal ($C_{29}H_{30}N_5O_2FS$) C, 65.52; H, 5.69; N, 13.17; F, 3.57; S, 6.03. Fnd: C, 65.24; H, 5.71; N, 13.00; F, 3.42; S, 5.96
37		Sal: Fu FP: 552 ; NMR1: 3.81 (2H, s), 4.54 (1H, dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz), 8.90 (1H, d, *J* = 4.0 Hz)
38		Sal: Fu FP: 536 ; NMR1: 3.82 (2H, s), 4.51 (1H, dd, *J* = 7.6, 3.2 Hz), 8.35 (1H, d, *J* = 7.6 Hz)

39		Sal: Fu FP: 505 ; NMR1: 3.63 (3H, s), 3.79 (2H, s), 4.35-4.40 (1H, m)
40		FP: 570 ; NMR1: 3.69 (2H, s), 4.48 (1H, t, J = 5.4 Hz), 8.88 (1H, s)
41		FP: 527 ; NMR2: 3.65 (2H, s), 4.76 (1H, dd, J = 8.3, 2.9 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.3 Hz)
42		MS(m/z) : 539(M^+) ; IR(KBr) : 3296, 2952, 1611, 1532, 1413, 1343, 1250, 753cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.49-2.19 (11H,m), 2.69(1H,dd,J=11.1,6.0),3.15-3.34(4H,m), 3.68 (2H,s), 4.20-4.25(2H,m), 4.75(1H,d,J=7.2), 6.77(1H,brs), 7.12- 7.25(3H,m), 7.42(1H,brd,J=9.3), 7.57(1H,brd,J=8.7), 7.72- 7.80(3H,m), 7.92(1H,brd,J=7.5), 8.24(1H,brs), 10.3(1H, brs) ; $[\alpha]^{20}_D$: -25.0° (c=0.104,MeOH)
43		MS(m/z) : 551((M+1)$^+$) ; IR(neat) : 2952, 2875, 1607, 1513, 1341, 1213, 1173cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.40-1.55(2H,m), 1.75-2.18(10H,m), 3.04-3.20(6H,m), 3.66(2H,s), 3.77(3H,s), 3.96-4.35(3H,m), 5.15-5.23 (1H,m), 6.12-6.20(1H,m), 6.37-6.40(1H,m), 7.11 (1H,d,J=8.7), 7.20-7.27(1H,m), 7.42(1H,d, J=9.9), 7.57(1H,d,J=9.6), 7.71-7.85(3H,m); $[\alpha]^{20}_D$:-20.9° (c=0.10,MeOH)
44		MS(m/z) : 539(M^+) ; IR(KBr) : 3314, 2951, 1683, 1612, 1535, 1344, 1253, 1221, 1048, 871, 792, 730cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 1.42-2.21(11H,m), 2.56(1H,m), 3.15-3.30(4H, m), 3.64(2H,s), 4.10(1H,m), 4.24 (1H,d,J=8.2), 4.67(1H,d, J=8.5), 6.47(1H,s), 6.97 (1H,t,J=7.3), 7.04(1H,d,J=7.6), 7.15 (1H,s), 7.39(2H,d,J=8.5), 7.53(1H,d,J=8.8), 7.72-7.77 (3H, s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -0.06° (c=0.063,MeOH)
45		MS(m/z) : 561(M^+) ; IR(KBr) : 3381, 2966, 1612, 1534, 1363, 808, 734cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 2.00-2.42 (12H,m), 3.41(1H,dd,J=16.8,8.4), 3.57-3.70(3H,m), 4.09 (2H,s), 4.17-4.30(1H,m), 4.54-4.58(1H,m), 5.38-5.41 (1H,m), 7.19-7.38 (3H,m), 7.47(1H,brd,J=9.3), 7.59 (1H,brd,J=8.1), 7.83-7.91 (3H,m), 8.06(1H,brs), 10.1(1H,brs) ; $[\alpha]^{20}_D$: -46.9° (c=0.026,MeOH)
46		MS(m/z) : 549(M^+) ; IR(KBr) : 3357, 2952, 1637, 1523, 1341, 1226cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.60-2.15(9H,m), 2.43-2.51(1H,m), 3.22-3.30(3H,m), 3.38-3.45 (1H,m), 3.63 (2H, brs), 3.72(2H,s), 4.03,4.17(1H,m), 4.39(1H,d,J=8.4), 4.59 (1H,dd,J=8.4,1.8), 6.56 (1H,dd,J=9.0,2.7), 6.68(1H,d,J=2.7), 7.21-7.28(1H,m), 7.43(1H,dd,J=9.6,2.1), 7.58(1H,d,J=9.0), 7.73-7.82 (3H,m), 7.94(1H,d,J=9.0), 9.06(1H,s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -18.2° (c=0.022,MeOH)

47		MS(m/z) : 525(M^+) ; IR(KBr) : 3337, 2952, 1610, 1518, 1362, 1249, 738cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.35-1.48 (2H,m), 1.60-2.08(11H,m), 3.15-3.35(6H,m), 3.61(2H,s), 3.98-4.13 (1H,m), 4.35-4.45(2H,m), 6.26(1H,d,J=8.1), 6.55(1H,brs), 6.79(1H,d,J=8.1), 7.04-7.10(2H,m), 7.21-7.26 (1H,m), 7.43 (1H,brd,J=8.7), 7.55(1H,brd,J=8.4), 7.72-7.81(3H,m), 8.07 (1H,brs) ; $[\alpha]^{20}_D$: +5.48° (c=0.084,MeOH)
48		MS(m/z) : 536(M^+) ; IR(KBr) : 3345, 2953, 1614, 1514, 1479, 1345, 1250, 1213, 1040, 869, 807cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.28-1.45(2H,m), 1.63-2.09(10H,m), 2.97-3.16 (6H, m), 3.60(2H,s), 3.90-4.20(2H,m),4.35-4.61(2H,m),6.62-6.71 (2H,m), 6.78(1H,s), 7.20(1H,t,J=8.8), 7.38(1H,d,J=10.2), 7.52 (1H,d,J=8.5), 7.68-7.76(3H,m) ; $[\alpha]^{20}_D$: -28.3° (c=0.074,MeOH)
49		MS(m/z) : 517(($M+1)^+$) ; IR(neat) : 2952, 2875, 1613, 1587, 1523, 1472, 1342, 1248, 1140cm^{-1}; NMR2(300 MHz): 1.37-1.53(2H,m), 1.70-1.88(6H,m), 1.93-2.15 (7H,m), 3.08-3.33 (6H,m),3.65(2H,s), 3.95-4.24(2H,m), 4.35-4.45(1H,m), 5.05 (1H,brs), 6.18(1H,s), 6.21(1H,s), 6.93(1H,t,J=7.8), 7.18-7.25 (1H,m), 7.40-7.44(1H,m), 7.57(1H,d,J=9.6), 7.70-7.82(3H, m) ; $[\alpha]^{20}_D$: -45.2° (c=0.042,MeOH)
50		MS(m/z) : 516(M^+) ; IR(KBr) : 3447, 1702, 1653, 1544, 1524, 1511, 1460, 1074cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.52-1.97 (12H,m), 2.53-2.62(1H,m), 3.20-3.43(6H,m), 3.73(3H,s), 4.03-4.18(2H,m), 4.42-4.50(1H,m), 4.72 (1H,d,J=7.5), 6.73 (1H,dd,J=1.2,7.2), 6.88(1H,d, J=6.9), 7.04(1H,t,J=7.8), 7.44 (1H,dd,J=2.4,9.9), 7.61(1H,d,J=8.4), 7.75-7.82(4H,m), 9.58 (1H,s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -22.5° (c=0.10,MeOH)
51		MS(m/z) : 501(M^+) ; IR(KBr) : 3347, 2930, 2874, 1609, 1522, 1342, 1250, 1141, 1052, 908, 870, 732cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.53-1.64(2H,m), 1.77-1.88(5H,m), 2.00-2.10(4H,m), 2.15(3H,s), 3.11-3.32(6H,m), 3.72 (2H,s), 4.03-4.15(1H,m), 4.30-4.39(2H,m), 5.03(1H,s), 5.30(1H,s), 6.55-6.63(2H,m), 7.03(1H,d,J=6.9), 7.10 (1H,t,J=7.5), 7.21-7.28(1H,m), 7.44(1H,dd,J=10.2,1.8), 7.61(1H,d,J=8.1), 7.74-7.82(3H,m) ; $[\alpha]^{20}_D$: -9.4° (c=0.16, MeOH)
52		MS(m/z) : 550(M^+) ; IR(KBr) : 3374, 2953, 1683, 1614, 1527, 1481, 1345, 1217, 1045, 869, 810cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.47-2.13(10H,m), 2.36(1H,s), 3.25(2H,s), 3.39 (1H,m), 3.62(2H,s), 4.05(1H,m), 4.27(2H,d,J=8.5), 4.52 (1H,d,J=5.9), 6.57(1H,dd,J=8.8,2.6), 6.63 (1H,d,J=2.6), 7.17(1H,dd,J=8.8,3.6), 7.38(1H,dd,J=9.9,2.6), 7.67-7.74 (3H,m), 8.66(1H,s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -36.0° (c=0.090,MeOH)
53		MS(m/z) : 548(M^+) ; IR(KBr) : 3282, 2951, 1612, 1530, 1413, 1343, 1250, 752cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.50-1.63 (2H,m), 1.80-1.95(5H,m), 2.05-2.17(3H,m), 2.70 (1H,dd,J= 11.4,6.0), 3.16-3.35(4H,m), 3.68(3H,s), 4.19-4.25(1H,m), 4.76(1H,d,J=7.8), 6.78-6.79(1H,m), 7.14-7.28(2H,m), 7.41-7.45(1H,m), 7.56-7.59(1H,m), 7.73-7.81(3H,m), 7.93(1H, dd,J=6.3,2.1),8.21(1H,brs),10.3(1H,brs) ; $[\alpha]^{20}_D$: -33.3° (c=0.036,MeOH)

54		MS(m/z) : 531(M^+) ; IR(KBr) : 3374, 2966, 1706, 1620, 1573, 1513, 1174, 745cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.40-2.12 (12H,m), 3.22(4H,m), 3.63(2H,s), 3.63(1H,m), 4.05 (2H,d, J=6.1), 4.22(1H,s), 6.58(1H,t,J=7.6), 7.22(1H,m), 7.42(2H, m), 7.54(1H,d,J=8.5), 7.69-7.77(3H,m), 8.10 (1H,d,J=8.5), 8.27(1H,m) ; $[\alpha]^{20}_D$: -0.23° (c=0.078,MeOH)
55		MS(m/z) : 481(M^+) ; IR(KBr) : 3410, 3335, 2954, 2877, 1738, 1632, 1537, 1397, 1365, 1224, 1154, 869cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 1.46(9H,s), 1.52-1.64(6H,m), 1.69-1.80(2H,m), 1.82-2.14(4H,m), 3.17-3.28(2H,m), 3.29-3.47(2H,m), 3.96-4.14(1H,m), 4.17-4.28(2H,m), 7.18-7.28(1H,m), 7.39-7.48(1H,m), 7.54-7.62(1H,m), 7.70-7.82(1H,m) ; $[\alpha]^{20}_D$: -31.3° (c=0.28,MeOH)
56		MS(m/z) : 530(M^+) ; IR(KBr) : 3353, 2931, 1619, 1538, 1460, 1243, 992, 757cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.42-2.01 (8H,m), 3.20-3.26(4H,m), 3.41(2H,s), 3.62(2H,s), 3.62-3.70 (4H,m), 3.71(2H,s), 3.99(1H,m), 4.17(1H,d,J=8.2), 6.80(1H, t,J=7.4), 6.91-6.99(2H,m), 7.14 (1H,t,J=7.4), 7.22(1H,m), 7.39(1H,d,J=9.1), 7.53 (1H,d,J=8.5), 7.68-7.76(3H,m)
59		MS(m/z):516(M^+); IR(neat):3371, 2955, 1631, 1611, 1530, 1454, 1359, 1343, 1249, 1216, 871, 755 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.48-1.63(2H,m),1.66-2.20(9H,m), 2.51-2.61(1H,m), 3.10-3.38(4H,m), 3.67(2H,s), 3.97-4.16(1H,m), 4.29(1H,d, J=8.5),4.70(1H,d,J=7.4),6.78-6.88(1H,m), 6.93-7.12(3H,m), 7.19-7.30 (1H,m), 7.39-7.47(1H,m), 7.53-7.62 (1H,m), 7.70-7.84(3H,m), 10.23(1H,br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -166°(c=0.02,$CHCl_3$)
60		MS(m/z) : 551(($M+1)^+$) ; IR(neat) : 2953, 1685, 1609, 1523, 1479, 1447, 1340, 1249, 1224cm^{-1} ; NMR(300 MHz, CD_3OD): 1.75-1.85(6H,m), 2.02-2.30(6H,m), 3.35-3.43(3H, m), 3.53-3.65(1H,m),3.82(2H,s),4.05-4.13(1H,m),4.55-4.80 (2H,m), 7.23(1H,d,J=8.7), 7.33 (1H,td,J=8.7,2.7), 7.51-7.67 (3H,m),7.84-7.94(3H,m) ; $[\alpha]^{20}_D$: -30.8° (c=0.13,MeOH)
61		MS(m/z) : 530(M^+) ; IR(KBr) : 3367, 2954, 1616, 1542, 1512, 1477, 1342, 1245, 1227, 870cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.52-1.92(9H,m), 2.05-2.18(3H,m), 2.27(3H,s), 2.52-2.62 (1H,m), 3.21-3.42(4H,m),3.71(2H,s), 4.72(1H,d,J=7.8), 6.73 (1H,d,J=8.4), 6.88(1H,d,J=8.4), 7.02(1H,dd,J=8.1,15.9), 7.44 (1H,d,J=9.9), 7.59(1H,d,J=8.1), 7.74-7.82(4H,m), 9.57 (1H,s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -48.8° (c=0.40,MeOH)
62		MS(m/z) : 530(M^+) ; IR(KBr) : 3367, 2953, 1614, 1542, 1525, 1511, 1343, 1226, 869, 733cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.50-1.61(2H,m), 1.70-1.91(6H,m), 2.03-2.17(4H,m), 2.08 (3H,s), 2.53(1H,dd,J=5.9,12.0), 3.17-3.37(4H,m), 3.67 (2H, s), 4.03-4.14(1H,m), 4.30(1H,d,J=8.4), 4.59(1H,d,J=7.2), 6.54 (1H,s), 6.55(1H,dd,J=3.0,4.8), 7.21-7.27(1H,m), 7.41-7.50(2H,m), 7.56(1H,d,J=9.3), 7.72-7.79(3H,m), 8.93 (1H, s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -50.4° (c=0.60,MeOH)
63		Sal: Fu FP: 526 ; NMR1: 3.82 (2H, s), 4.42 (1H, dd, *J* = 8.3, 3.0 Hz), 7.96 (1H, dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz)

64		Sal: Fu FP: 573 ; NMR1: 1.26 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.80 (2H, s), 6.27 (1H, d, *J* = 7.8 Hz)
65		Sal: Fu FP: 544 ; NMR1: 4.20 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz), 7.69 (1H, dd, *J* = 10.3, 2.5 Hz), 8.53 (1H, d, *J* = 8.3 Hz)
66		Sal: Fu FP: 544 ; NMR1: 3.85 (2H, s), 4.43 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.9 Hz), 7.96 (1H, dd, *J* = 9.1, 5.6 Hz)
67		Sal: Fu FP: 560 ; NMR1: 3.83 (2H, s), 4.44 (1H, dd, *J* = 8.1, 3.2 Hz), 7.96 (1H, dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz)
68		Sal: Fu FP: 530 ; NMR1: 3.65 (3H, s), 3.86 (2H, s), 7.42 (1H, dt, *J* = 8.8, 2.5 Hz)
69		FP: 513 ; NMR1: 3.68 (2H, s), 7.08 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.94 (1H, dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz)
70		FP: 512 ; NMR1: 3.69 (2H, s), 6.60 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 8.8 Hz)
71		FP: 567 ; NMR1: 4.24 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 6.99 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.53 (1H, d, *J* = 8.3 Hz)
72		FP: 528 ; NMR1: 3.73 (2H, s), 4.43 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 8.24 (1H, t, *J* = 5.9 Hz)
73		Sal: Fu FP: 545 ; EA: Cal ($C_{31}H_{33}N_4O_4F.C_4H_4O_4.H_2O$) C, 61.94; H, 5.79; N, 8.25; F, 2.80. Fnd: C, 62.14; H, 5.72; N, 8.21; F, 2.80
74		Sal: Fu FP: 534 ; EA: Cal ($C_{31}H_{33}N_3O_2ClF.C_4H_4O_4.H_2O$) C, 62.92; H, 5.88; N, 6.29; Cl, 5.31; F, 2.84. Fnd: C, 62.92; H, 5.75; N, 6.12; F, 2.74; Cl, 5.22

75		Sal: Fu FP: 546 ; NMR1: 3.75 (2H, s), 4.26 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 7.18 (1H, t, *J* = 7.3 Hz)
77		NMR2: 3.68 (2H, s), 4.31-4.45 (1H, m), 7.58 (1H, d, *J* = 8.8 Hz) ; EA: Cal ($C_{31}H_{35}N_2OF$) C, 79.11; H, 7.50; N, 5.95; F, 4.04. Fnd: C, 79.13; H, 7.77; N, 5.88; F, 4.23
78		FP: 500; NMR2: 3.10 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 4.23-4.37 (1H, m), 7.60 (1H, d, *J* = 8.8 Hz)
79		FP: 531 ; NMR2: 3.68 (2H, s), 4.22-4.34 (1H, m), 7.58 (1H, d, *J* = 8.4 Hz)
80		Sal: Fu FP: 514 ; NMR1: 3.82 (2H, s), 4.17-4.30 (1H, m), 7.97 (1H, dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz)
96		FP: 514 ; NMR2: 3.55-3.90 (4H, m), 4.21-4.38 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz)
97		Sal: 1.5Ma FP: 501 ; NMR1: 7.53 (1H, dt, J = 8.8, 3.0 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.8 Hz) , 7.80 (1H, dd, J = 10.0, 2.2 Hz)
98		FP: 540 ; EA: Cal ($C_{34}H_{38}N_3O_2F$) C, 75.67; H, 7.10; N, 7.79; F, 3.52. Fnd: C, 75.39; H, 7.17; N, 7.77; F, 3.61
100		Sal: Ox FP: 465 ; EA: Cal ($C_{31}H_{29}N_2OF.C_2H_2O_4.H_2O$) C, 69.22; H, 5.81; N, 4.89; F, 3.32. Fnd: C, 69.41; H, 5.94; N, 4.82; F, 3.28
103		MS(m/z) : 558(M^+) ; IR(KBr) : 3426, 2909, 2851, 1656, 1634, 1544, 1530, 1518, 1361, 1340, 1140cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.46-1.68(10H,m), 1.72-1.99(12H,m), 2.01-2.12(4H, m), 2.25-2.33(1H,m), 3.21-3.30(3H,m), 3.32-3.40(1H,m), 3.67(2H,s), 3.96-4.22(3H,m), 6.56-6.68 (1H,m), 7.20-7.28 (1H,m), 7.40-7.46(1H,m), 7.57 (1H,d,J=8.1), 7.71-7.82 (3H, m) ; $[\alpha]^{20}_D$: -34.1° (c=0.27,MeOH)

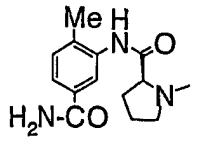
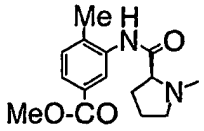
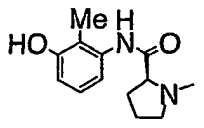
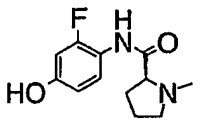
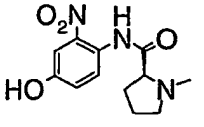
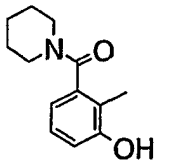
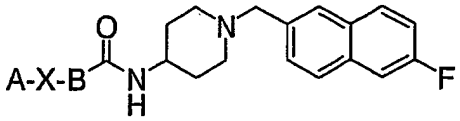
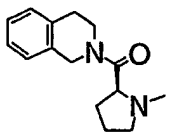
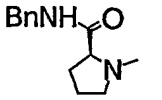
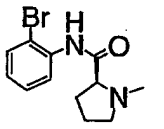
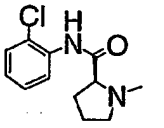
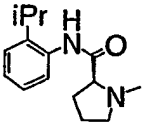
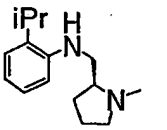
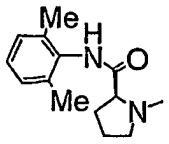
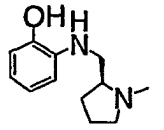
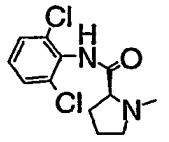
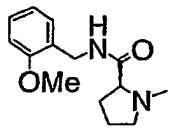
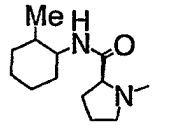
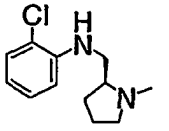
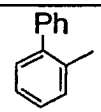
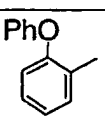
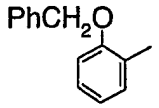
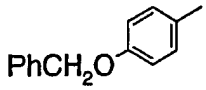
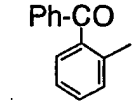
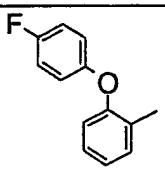
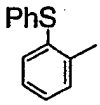
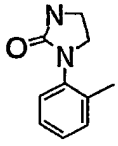
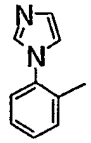
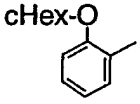
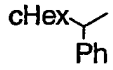
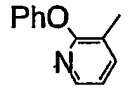
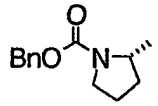
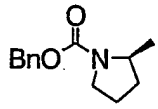
104		MS(m/z) : 557(M^+) ; IR(KBr) : 3400, 2954, 2925, 2871, 1659, 1615, 1575, 1540, 1401, 1352, 1251cm^{-1} ; NMR(300 MHz, CD_3OD): 1.66-1.82(6H,m), 1.96-2.22 (6H,m), 2.27 (3H,s), 3.16-3.38(3H,m), 3.45-3.56(1H,m), 3.76(2H,s), 3.94-4.04(1H,m), 4.45-4.51(1H,m), 7.21-7.31(2H,m), 7.44-7.50 (1H,m), 7.54-7.62(2H,m), 7.75-7.89(4H,m) ; $[\alpha]^{20}_D$: -50.8° (c=0.09,MeOH)
105		MS(m/z) : 572(M^+) ; IR(KBr) : 3399, 2952, 2928, 2871, 1718, 1614, 1581, 1538, 1449, 1296, 1247, 763cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 1.50-1.68(2H,m), 1.71-1.92(4H,m), 1.96-2.22 (5H,m), 2.32(3H,s), 2.58-2.72(1H,m), 3.12-3.40(4H,m),3.68 (2H,s), 3.87(3H,s),4.01-4.12(1H,m), 4.67(2H,d,J=8.1), 7.17-7.29(2H,m), 7.39-7.46(1H,m), 754-7.62(1H,m), 7.68-7.83 (4H,m), 8.65(1H,s), 9.70(1H,s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -44.0° (c=0.16,MeOH)
106		MS(m/z) : 530(M^+) ; IR(KBr) : 3390, 2952, 2926, 2878, 1672, 1607, 1531, 1471, 1345, 1251cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.50-1.64(2H,m),1.68-1.78(2H,m), 1.79-1.92(3H,m), 1.96-2.15(5H,m), 2.07(3H,s), 2.47-2.58(1H,m), 3.12-3.37 (4H,m), 3.66(2H,s), 4.02-4.15(1H,m), 4.29-4.38 (1H,m), 4.62 (1H,d,J=7.8), 6.54(1H,d,J=7.8), 6.88-6.96(1H,m), 7.18-7.28(1H,m), 7.34-7.45(2H,m), 7.55 (1H,d,J=8.4), 7.69-7.80 (3H,m), 9.12(1H,s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -46.6° (c=0.58,MeOH)
107		MS(m/z):534(M^+); IR(KBr):3383, 3058, 2953, 2878, 1676, 1613, 1527, 1344, 1223, 1101cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.47-1.63(2H,m), 1.71-2.14(9H,m), 2.39-2.48(1H,m), 3.17-3.32(3H,m), 3.33-3.41(1H,m), 3.66(2H,s), 3.98-4.12(1H,m), 4.28-4.36(1H,m), 4.55(1H,d,J=7.5), 6.42-6.52 (2H,m), 7.19-7.28(1H,m), 7.39-7.46(1H,m), 7.55(1H,d,J= 8.7), 7.70-7.82 (4H,m), 8.89(1H,s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -45.3° (c=0.46,MeOH)
108		MS(m/z) : 561(M^+) ; IR(KBr) : 3363, 2953, 2878, 1656, 1633, 1523, 1480, 1345, 1290, 869cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.54-2.32(12H,m), 3.26-3.41(3H,m), 3.52-3.62(1H,m), 3.67 (2H,s),4.06-4.18(1H,m), 4.50-4.62(2H,m), 6.92-6.98(1H,m), 7.19-7.33(2H,m), 7.54-7.60(1H,m), 7.71-7.81(3H,m), 8.29 (1H,d,J=9.0), 10.69(1H,s); $[\alpha]^{20}_D$:-65.5° (c=0.38,MeOH)
110		FP: 516; NMR2: 3.06 (2H, t, J = 5.6 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 7.4, 1.0 Hz) , 7.34 (1H, dd, J = 8.2, 7.4 Hz)

表3



Ex	A-X-B-	Dat
4		MS(m/z):514(M^+); IR(neat):3347, 2949, 2871, 1724, 1633, 1523, 1429, 1346, 1213, 748 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.36-1.55 (2H,m), 1.74-2.32 (8H,m), 2.76-3.18 (4H,m), 3.26-3.42 (1H,m), 3.48-3.97 (5H,m), 4.06-4.30 (2H,m), 4.64-4.88 (3H, m), 7.06-7.32 (7H,m), 7.40-7.53 (1H,m), 7.69-7.82 (1H,m), 8.22-8.29 (1H,m) ; $[\alpha]^{20}_D$: -4.04°(c=0.10,$CHCl_3$)
5		MS(m/z):488(M^+); IR(neat):3312, 2947, 1721, 1524, 1428, 1347, 1214, 753, 699, 665 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.35-1.54 (2H,m), 1.71-2.25 (7H,m), 2.38-2.50 (1H,m), 2.78-3.42 (4H,m), 3.58-3.93 (3H,m), 4.12-4.48 (4H,m), 7.17-7.60 (7H, m), 7.70-7.83 (3H,m), 8.22-8.24 (1H,m) ; $[\alpha]^{20}_D$: -40.5° (c=0.69,$CHCl_3$)
10		MS(m/z):552(M^+); IR(neat):3351, 2946, 1691, 1631, 1529, 1437, 1354, 1250, 1025, 870, 753 cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 1.41-1.57 (2H,m), 1.90-2.25(7H,m), 2.44-2.53 (1H,m), 2.78-2.91(2H,m), 3.25-3.35(1H,m), 3.42-3.50(1H,m), 3.63(2H,s), 3.68-3.34 (2H,m), 4.32 (1H,d, J=8.2), 4.63-4.68 (1H,m), 6.92-7.00 (1H,m), 7.20-7.33 (2H,m), 7.40-7.55 (3H,m), 7.68-7.83 (3H,m), 8.27-8.34 (1H,m), 9.30 (1H,br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -43.4°(c=0.17,$CHCl_3$)
19		MS(m/z):508(M^+); IR(neat):3367, 2945, 1692, 1631, 1593, 1529, 1441, 1356, 1142, 871, 753 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.40-1.58 (2H,m), 1.78-2.26 (7H,m), 2.47-2.57(1H,m), 2.78-2.92(2H,m), 3.22-3.33(1H,m), 3.37-3.46(1H,m), 3.64(2H,s), 3.68-3.84(1H,m), 4.30(1H,d,J=7.7), 4.68(1H,d,J=7.1), 6.97-7.06 (1H,m), 7.20-7.54 (5H,m), 7.68-7.84 (3H,m), 8.30-8.38 (1H,m), 9.53 (1H,br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -88.7°(c=0.09,$CHCl_3$)
20		MS(m/z):516(M^+); IR(neat):3355, 2963, 1681, 1630, 1526, 1451, 1216, 1141, 756, 666, 871 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.15-1.32 (6H,m), 1.42-1.58 (2H,m), 1.74-2.27(7H,m), 2.57-2.68(1H,m), 2.80-2.92(2H,m), 3.00-3.40(3H,m), 3.64(2H,s), 4.31 (1H,d,J=8.0), 4.69 (1H,d,J=7.4), 7.06-7.32 (4H,m), 7.40-7.54 (2H,m), 7.70-7.90 (4H,m), 9.42 (1H,br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -122.0°(c=0.08,$CHCl_3$)
21		MS(m/z):516(M^+); IR(neat):3349, 2957, 1612, 1582, 1513, 1250, 1140, 1111, 1067, 1041, 908, 731 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.15-1.31(6H,m), 1.32-1.49(2H,m),1.70-2.23(8H,m), 2.76-3.00(3H,m), 3.06-3.18(2H,m), 3.23-3.34(2H,m), 3.58-3.80 (3H,m), 4.22-4.34 (1H,m), 4.41-4.50 (1H,m), 6.52-6.73 (2H,m), 7.04-7.16(2H,m), 7.20-7.30(1H,m), 7.38-7.56(2H, m), 7.70-7.82 (3H,m) ; $[\alpha]^{20}_D$: -34.1°(c=0.11,$CHCl_3$)

23		MS(m/z):502(M^+); IR(neat):3348, 2947, 1632, 1530, 1358, 1250, 1141, 909, 870, 769, 731 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.42-1.57(2H,m), 1.75-2.25(13H,m), 2.50-2.60(1H,m), 2.80-2.92 (2H,m), 3.22-3.33 (1H,m), 3.36-3.46 (1H,m), 3.60-3.81 (3H,m), 4.34 (1H,d,J=7.4), 4.68(1H,d,J=7.1), 7.02-7.10 (3H, m), 7.21-7.30 (1H,m), 7.40-7.54 (2H,m), 7.70-7.83 (3H,m), 8.73 (1H,br s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -117°(c=0.13,$CHCl_3$)
26		MS(m/z) : 476(M^+) ; IR(KBr) : 3380, 2946, 1630, 1612, 1530, 1454, 1362, 1249, 1143, 872, 753 cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 1.43-1.51(2H,m),1.83-2.16(8H,m), 2.51(1H,dd,J= 12.3,5.6), 2.81 (1H,d,11.7), 3.16 (1H,,q,J=9.6), 3.32 (1H,t, J=8.2), 3.59(2H,s), 3.60(1H,m), 4.37(1H,d, J=7.6), 4.67(1H, d,J=7.6), 6.77(1H,t,J=7.3), 6.91(1H,d, J=8.2), 7.00(1H,d,J= 7.0), 7.06(1H,d,J=7.9), 7.18-7.24(2H,m), 7.39(1H,dd,J=9.9, 2.6), 7.45 (1H,d,J=10.9), 7.67-7.76 (3H,m), 10.13 (1H,s)
32		IR(KBr) : 3436, 2926, 2852, 1634, 1514, 1396, 1361, 1251, 1142, 1110, 1068, 872, 754 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.40-1.58(2H,q,J=11.8),1.85-2.23(7H,m),2.58(1H,dd,J=6.0,12.0), 2.85 (2H,d,J=11.5), 3.28 (1H,q, J=8.4), 3.41 (1H,t, J=8.0), 3.62(2H,s),3.73(1H,m), 4.35(1H,d,J=7.7),4.68(1H,d, J=7.7), 7.12(1H,t,J=8.1), 7.24(1H,m), 7.32(2H,d,J=8.2), 7.43(1H,d, J=9.9), 7.50 (1H, d,J=8.2), 7.72 (2H,d,J=3.3), 7.78 (1H,dd,J= 3.0,8.8), 9.35 (1H,br s) ; HR-MS (m/z) 543.17(M^+)
33		MS (m/z) : 518(M^+) ; IR(KBr) : 3342, 2926, 2854, 1635, 1530, 1496, 1464, 1362, 1245, 1168, 1143, 1118, 1030, 871 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.34-1.50 (2H,m), 1.80-2.03 (5H, m), 2.14(2H,q,J=9.1), 2.36(1H,m), 2.80(2H,br s), 3.31(1H,q, J=6.6), 3.39(1H,t,J=8.2), 3.58-3.73(1H,m), 3.61(2H,s), 3.82 (3H,s), 4.17(1H,d,J=8.0), 4.36(1H,d,J=7.4), 4.43(2H,d,J= 5.8), 6.83(1H,d,J=9.9), 6.90(1H,d,J=7.4), 7.17-7.29(3H,m), 7.40 (1H,br s), 7.42 (1H,d,J=7.4), 7.49 (1H,d,J=8.5), 7.72 (2H,d,J=5.2), 7.77 (1H,dd,J=3.0,8.6) ; $[\alpha]^{20}_D$: -53.4° (c=0.03,EtOH)
57		MS(m/z):494(M^+); IR(neat):3314, 2927, 1633, 1537, 1480, 1394, 1359, 1251, 1143, 1110, 870cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 0.79-2.22(20H,m),2.81(2H,d,J=10.2),3.15-3.41(2H,m), 3.61 (2H,s),3.66(2H,m),4.18(1H,t,J=5.3),4.28(1H,d,J=6.7),6.63-6.89(1H,m),7.20(1H,t,J=8.8),7.38(1H,d,J=7.3),7.46(1H,d,J= 8.2), 7.68-7.77(3H,m) ; $[\alpha]^{20}_D$: -19.5° (c=0.076,MeOH)
58		MS(m/z) : 494(M^+) ; IR(KBr) : 2954, 2932, 1700, 1519, 1477, 1450, 1415, 1338, 1282, 1210, 1119, 946, 842, 740 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.26-2.20(10H,m), 2.76 (2H,m), 3.11(1H,m), 3.20-3.26(3H,m), 3.58(2H,s), 3.67(1H,m), 4.25 (2H,m), 5.15(1H,s),6.55(1H,t,J=7.5), 6.77(1H,d,J=8.5), 7.09 (1H,t,J=7.4),7.18(2H,d,J=9.7),7.38(1H,d,J=9.9),7.46(1H,d,J =7.9), 7.68-7.77(3H,m) ; $[\alpha]^{20}_D$: -24.2° (c=0.098,MeOH)
76		Sal: HCl FP: 439 ; MP: 147-149
81		Sal: HCl FP: 455 ; EA: Cal ($C_{29}H_{27}N_2O_2F.HCl$) C, 70.94; H, 5.75; N, 5.71; Cl, 7.22; F, 3.87. Fnd: C, 70.80; H, 5.76; N, 5.66; Cl, 7.14; F, 3.60

82		Sal: HCl FP: 469 ; EA: Cal ($C_{30}H_{29}N_2O_2F.HCl.H_2O$) C, 68.89; H, 6.17; N, 5.36; Cl, 6.78; F, 3.63. Fnd: C, 68.63; H, 6.00; N, 5.28; Cl, 6.74; F, 3.62
83		FP: 469
84		FP: 467 ; EA: Cal ($C_{30}H_{27}N_2O_2F$) C, 77.23; H, 5.83; N, 6.00; F, 4.07. Fnd: C, 77.46; H, 5.94; N, 5.92; F, 4.31
85		Sal: HCl FP: 473 ; EA: Cal ($C_{29}H_{26}N_2O_2F_2.HCl$) C, 68.43; H, 5.35; N, 5.50; Cl, 6.97; F, 7.47. Fnd: C, 68.11; H, 5.29; N, 5.48; Cl, 6.95; F, 7.55
86		Sal: Fu FP: 471 ; EA: Cal ($C_{29}H_{27}N_2OSF.C_4H_4O_4$) C, 67.56; H, 5.33; N, 4.77; S, 5.47; F, 3.24. Fnd: C, 67.63; H, 5.26; N, 4.74; S, 5.45; F, 3.14
87		FP: 447 ; NMR: 3.60(2H, s), 3.81(2H, t, J =7.2Hz), 7.54(1H, d, J =8.0Hz)
88		FP: 429; EA: Cal ($C_{26}H_{25}N_4OF$) C, 72.88; H, 5.88; N, 13.08; F, 4.43. Fnd: C, 72.82; H, 5.94; N, 13.03; F, 4.33
89		Sal: 0.5Fu FP: 461 ; EA: Cal ($C_{29}H_{33}N_2O_2F.0.5C_4H_4O_4$) C, 71.79; H, 6.80; N, 5.40; F, 3.66. Fnd: C, 71.53; H, 6.74; N, 5.31; F, 3.62
90		FP: 459 ; EA: Cal ($C_{30}H_{35}N_2OF$) C, 78.57; H, 7.69; N, 6.11; F, 4.14. Fnd: C, 78.67; H, 7.63; N, 6.14; F, 3.95
91		FP: 431 ; EA: Cal ($C_{28}H_{31}N_2OF$) C, 78.11; H, 7.26; N, 6.51; F, 4.41. Fnd: C, 78.35; H, 7.46; N, 6.48; F, 4.49
92		FP: 456 ; EA: Cal ($C_{28}H_{26}N_3O_2F$) C, 73.83; H, 5.75; N, 9.22; F, 4.17. Fnd: C, 73.82; H, 5.73; N, 9.20; F, 3.93
93		Sal: HCl FP: 490 ; EA: Cal ($C_{29}H_{32}N_3O_3F.HCl.0.5H_2O$) C, 65.10; H, 6.40; N, 7.85; F, 3.55; Cl, 6.63. Fnd: C, 64.70; H, 6.47; N, 7.58; F, 3.45; Cl, 6.57
94		Sal: 0.5Fu FP: 490 ; EA: Cal ($C_{29}H_{32}N_3O_3F.0.5C_4H_4O_4$) C, 67.99; H, 6.26; N, 7.67; F, 3.47. Fnd: C, 67.76; H, 6.05; N, 7.67; F, 3.38

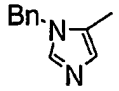
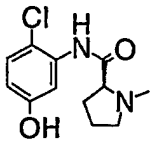
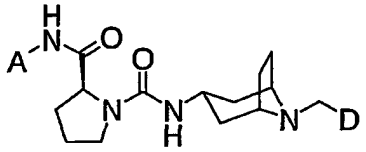
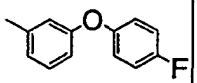
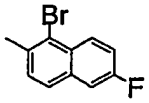
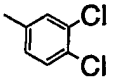
99		FP: 443; EA: Cal ($C_{27}H_{27}N_4OF$) C, 73.28; H, 6.15; N, 12.66; F, 4.29. Fnd: C, 73.11; H, 6.29; N, 12.59; F, 4.00
109		MS(m/z) : 525(M^+) ; IR(KBr) : 3371, 2950, 2813, 1688, 1632, 1608, 1526, 1479, 1448, 1361, 869cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.49-1.69(2H,m),1.89-2.39(8H,m),2.86-2.99(2H,m), 3.31-3.43(1H,m),3.48-3.56(1H,m),3.58(1H,d,J=12.8),3.75 (1H,d,J=12.8),3.72-3.84(1H,m),4.61-4.67(1H,m),4.84-4.96 (1H,m),6.55(1H,dd,J=2.9,8.7),7.12(1H,d,J=8.7),7.24(1H,dt, J=2.6,8.4), 7.42(1H,dd,J=2.6,9.8), 7.51(1H,d,J=8.4), 7.70-7.81(3H,m), 7.94-7.98(1H,m),9.04(1H,s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -69.7° (c=0.18,MeOH)

表4



Ex	A	D	Dat
24			MS(m/z) : 576(M^+) ; IR(neat) : 3372, 2950, 2877, 1697, 1633, 1590, 1528, 1502, 1443, 1343, 1255, 1200, 756 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.46-2.12(10H,m), 2.50(1H, m), 3.20 (2H,s), 3.39 (1H,m), 3.50 (2H,s), 4.08(1H,m), 4.65 (1H,d,J=7.5), 6.81 (1H,d,J=8.0), 6.95-7.09(6H,m), 7.24 (1H,d,J=8.0), 7.34 (1H,d,J=8.0), 8.33 (1H,d,J=8.5), 9.49 (1H,s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -71.2°(c=0.03,MeOH)
25			MS(m/z) : 612(M^+) ; IR(KBr) : 3373, 2933, 1375, 1697, 1632, 1590, 1528, 1442, 1342, 1249, 1055, 872, 754 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.52-2.20 (10H,m), 2.50 (1H, m), 3.25 (2H,s), 3.41 (1H,m), 3.82 (2H,s), 4.08-4.22 (2H,m), 4.65 (1H,d,J=7.0), 7.01 (1H,t,J=7.7), 7.21-7.37 (3H,m), 7.43 (1H,dd,J=9.1,2.5), 7.71 (1H,d,J=8.6), 7.82 (1H,d,J=7.7), 8.30-8.35 (2H,m), 9.48 (1H,s) ; $[\alpha]^{20}_D$: -200.0°(c=0.004,MeOH)
28			MS (m/z) : 578 (M^+) ; IR (KBr) : 3355, 2949, 1637, 1588, 1527, 1436, 1340, 1027 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.45-1.55(2H,m), 1.60(2H,brs), 1.70-1.77(2H, m), 1.83-2.10(5H,m), 2.43-2.49(1H,m), 3.17(2H,brs), 3.25-3.34 (1H,m), 3.43-3.49(1H,m), 3.47(2H,s), 4.02-4.16(1H,m), 4.24(1H,d,J=8.7), 4.64(1H,brdd, J=1.5,7.8), 6.94-6.99 (1H,m), 7.19(1H,dd,J=1.8,8.4), 7.26-7.33(1H,m), 7.37 (1H,d,J=8.1), 7.50-7.54(2H,m), 8.31 (1H,dd,J=1.5,8.1), 9.24 (1H,brs) ; $[\alpha]^{20}_D$: -59.3° (c=0.04,$CHCl_3$)

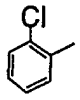
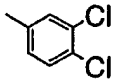
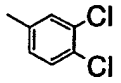
29			MS (m/z) : 534 (M^+) ; IR (neat) : 3362, 2951, 1695, 1633, 1592, 1531, 1441, 1340, 1032 cm^{-1} ; NMR2 (300 MHz): 1.45-1.56(2H,m), 1.59(2H,brs), 1.70-1.77(2H, m), 1.83-2.10(5H,m), 2.48-2.54(1H,m), 3.17(2H, brs), 3.22-3.30(1H,m), 3.38-3.45(1H,m), 3.47(2H,s), 4.01-4.15(1H,m), 4.22(1H,d,J=7.8), 4.6 (1H,brdd, J=1.8,8.1), 6.99-7.05(1H,m), 7.19(1H,dd,J=1.8,8.1), 7.22-7.28(1H, m), 7.34(1H,dd,J=1.5,7.8), 7.37(1H,d, J=8.1), 7.51(1H, d,J=1.5), 8.34(1H,dd,J=1.5,8.1), 9.48(1H,brs) ; $[\alpha]^{20}_D$: -85.0°(c=0.03,$CHCl_3$)
30			MS (m/z) : 542 (M^+) ; IR (neat) : 3355, 2959, 1684, 1628, 1530, 1450, 1341, 1031 cm^{-1} ; NMR2(300 MHz): 1.19 (3H,d,J=6.6), 1.25(3H,d,J=6.6), 1.47-1.57(2H,m), 1.63(2H,brs), 1.72-1.76(2H,m), 1.83-1.90(2H,m), 2.01-2.09(3H,m), 2.63(1H,brdd,J=5.4,12), 3.11(1H,dt,J=6.6, 14), 3.17-3.26 (3H,m), 3.31-3.37 (1H, m), 3.48 (2H,s), 4.04-4.16 (1H,m), 4.22 (1H,brd,J=8.4), 4.68 (1H,brd, J=7.8), 7.08-7.28 (4H,m), 7.38 (1H,d, J=8.4), 7.51 (1H, d,J=1.8), 7.88 (1H,dd,J=1.8,8.1), 9.48 (1H,brs) ; $[\alpha]^{20}_D$: -84.7°(c=0.07,$CHCl_3$)

表5

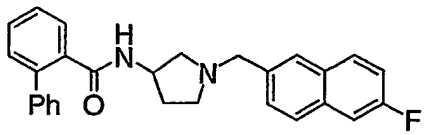
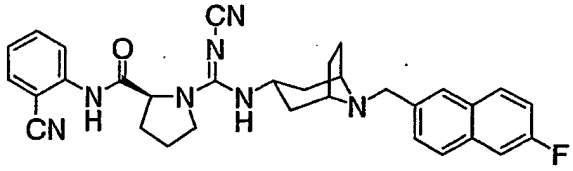
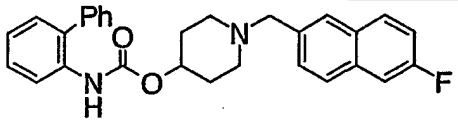
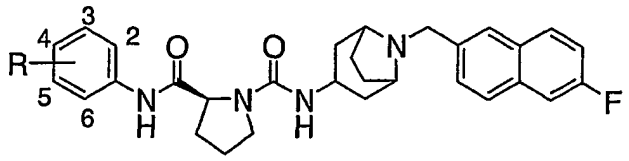
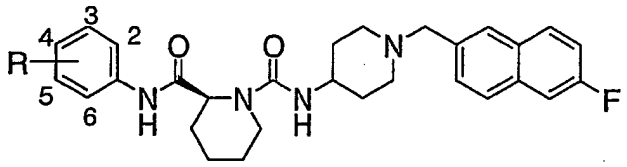
Ex	Str	Dat
95		Sal: Fu FP: 425
101		FP: 550 ; NMR2: 3.68 (2H, s), 4.76－4.81 (1H, m), 8.11 (1H, d, *J* = 8.8 Hz)
102		Sal: HCl FP: 455

表6



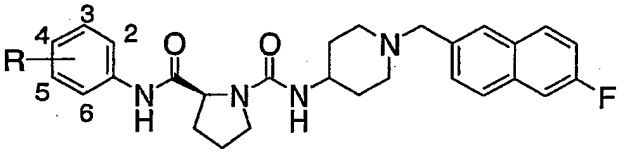
Cmp	R	Cmp	R	Cmp	R	Cmp	R
1	2-Cl	33	4-Ms	65	2-CN-4-Me	97	2-OMe-5-CF_3
2	3-Cl	34	2-OCF_3	66	2-CN-5-Ms	98	2-OMe-6-NO_2
3	4-Cl	35	3-OCF_3	67	2-CN-5-OCF_3	99	2-OMe-4-NH_2
4	2-F	36	4-OCF_3	68	2-CF_3-4-Br	100	2,4-$(OMe)_2$
5	3-F	37	2,4-Cl_2	69	2-CF_3-6-OH	101	2-OMe-4-Me
6	4-F	38	2-Cl-5-F	70	2-CF_3-5-CN	102	2-OMe-6-Ms
7	2-Br	39	2-Cl-6-Br	71	2-CF_3-4-NO_2	103	2-Me-5-Cl
8	3-Br	40	2-Cl-6-OH	72	2-CF_3-5-NH_2	104	2-Me-4-OH
9	4-Br	41	2-Cl-4-CN	73	2-CF_3-6-OMe	105	2-Me-4-CN
10	2-OH	42	2-F-4-CF_3	74	2-CF_3-6-Me	106	2-Me-5-CF_3
11	3-OH	43	2-F-5-NO_2	75	2-CF_3-4-Ms	107	2-Me-5-NO_2
12	4-OH	44	2-F-6-NH_2	76	2-NO_2-4-Cl	108	2-Me-6-NH_2
13	2-CN	45	2-Br-4-OMe	77	2-NO_2-4-F	109	2-Me-6-OMe
14	3-CN	46	2-Br-6-Me	78	2-NO_2-6-CN	110	2-Me-4-Ms
15	4-CN	47	2-Br-6-Ms	79	2-NO_2-4-CF_3	111	2-Me-5-OCF_3
16	2-CF_3	48	2-Br-4-OCF_3	80	2-NO_2-4-NH_2	112	2-Ms-6-Br
17	3-CF_3	49	2-OH-4-Cl	81	2-NO_2-5-OMe	113	2-Ms-6-OH
18	4-CF_3	50	2-OH-6-F	82	2-NO_2-5-Me	114	2-Ms-6-CN
19	2-NO_2	51	2-OH-6-Br	83	2-NO_2-5-Ms	115	2-Ms-6-CF_3
20	3-NO_2	52	2-OH-4-CN	84	2-NO_2-5-OCF_3	116	2-Ms-4-NO_2
21	4-NO_2	53	2-OH-5-CF_3	85	2-NH_2-4-Cl	117	2-Ms-5-NH_2
22	2-NH_2	54	2-OH-4-NO_2	86	2-NH_2-4-Br	118	2-Ms-5-OMe
23	3-NH_2	55	2-OH-6-NH_2	87	2-NH_2-5-OH	119	2-Ms-5-Me
24	4-NH_2	56	2-OH-6-OMe	88	2-NH_2-6-CN	120	2-OCF_3-4-Cl
25	2-OMe	57	2-OH-6-Ms	89	2-NH_2-6-CF_3	121	2-OCF_3-5-OH
26	3-OMe	58	2-OH-6-OCF_3	90	2-NH_2-5-OMe	122	2-OCF_3-6-CN
27	4-OMe	59	2-CN-5-Cl	91	2-NH_2-6-Me	123	2-OCF_3-4-CF_3
28	2-Me	60	2-CN-6-OH	92	2-NH_2-5-Ms	124	2-OCF_3-5-NO_2
29	3-Me	61	2-CN-6-CF_3	93	2-NH_2-4-OCF_3	125	2-OCF_3-5-NH_2
30	4-Me	62	2-CN-6-NO_2	94	2-OMe-5-F	126	2-OCF_3-4-Me
31	2-Ms	63	2-CN-4-NH_2	95	2-OMe-4-OH	127	2-OCF_3-5-Ms
32	3-Ms	64	2-CN-4-OMe	96	2-OMe-5-CN	128	2-OH-4,6-Cl_2

表7



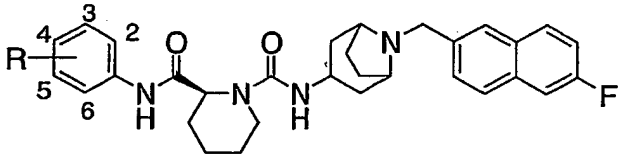
Cmp	R	Cmp	R	Cmp	R	Cmp	R
129	2-Cl	133	2-Ms	137	2-CN-4-Me	141	2-OMe-5-CF_3
130	2-F	134	2-OCF_3	138	2-CF_3-4-Br	142	2,4-$(OMe)_2$
131	2-Br	135	2-Cl-6-Br	139	2-CF_3-4-NO_2	143	2-Me-5-Cl
132	2-OH	136	2-F-4-CF_3	140	2-CF_3-6-Me	144	2-Me-5-CF_3

表8



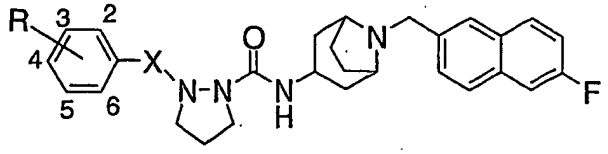
Cmp	R	Cmp	R	Cmp	R	Cmp	R
145	2-CN	149	2-Br-4-OMe	153	2-NO_2-4-F	157	2-Me-6-OMe
146	2-CF_3	150	2-Br-4-OCF_3	154	2-NO_2-4-NH_2	158	2-Ms-6-Br
147	2-NO_2	151	2-OH-6-Br	155	2-NO_2-5-Ms	159	2-Ms-6-CF_3
148	2-NH_2	152	2-OH-4-NO_2	156	2-NH_2-4-Br	160	2-Ms-5-OMe

表9



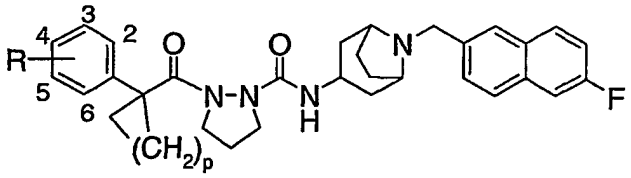
Cmp	R	Cmp	R	Cmp	R	Cmp	R
161	2-OMe	164	2-OH-6-Ms	167	2-NH_2-6-CF_3	170	2-OCF_3-5-OH
162	2-Me	165	2-CN-6-OH	168	2-NH_2-5-Ms	171	2-OCF_3-5-NO_2
163	2-Ms	166	2-CN-4-NH_2	169	2-OMe-4-OH	172	2-OCF_3-5-Ms

表１０



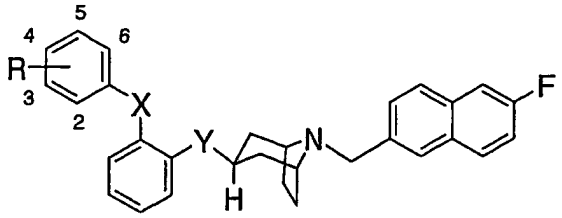
Cmp	R	X	Cmp	R	X
173	2-Cl	CO	189	2-CN-4-Me	$C(Me)_2CO$
174	2-F		190	2-CF_3-4-Br	
175	2-Br		191	2-CF_3-4-NO_2	
176	2-OH		192	2-CF_3-6-Me	
177	2-CN		193	2-NO_2-4-F	
178	2-CF_3		194	2-NO_2-4-NH_2	
179	2-NO_2	CH_2CO	195	2-NO_2-5-Ms	NHCO
180	2-NH_2		196	2-NH_2-4-Br	
181	2-Ms		197	2-OMe-5-CF_3	
182	2-OCF_3		198	2,4-$(OMe)_2$	
183	2-Cl-6-Br		199	2-Me-5-Cl	
184	2-F-4-CF_3		200	2-Me-5-CF_3	
185	2-Br-4-OMe	CH_2CH_2CO	201	2-Me-6-OMe	O-CO
186	2-Br-4-OCF_3		202	2-Ms-6-Br	
187	2-OH-6-Br		203	2-Ms-6-CF_3	
188	2-OH-4-NO_2		204	2-Ms-5-OMe	

表１１



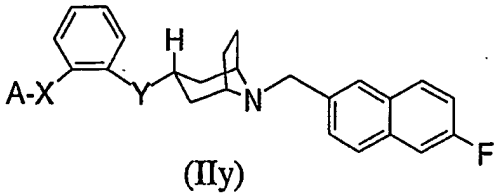
Cmp	R	p	Cmp	R	p	Cmp	R	p
205	2-OMe	1	209	2-CN-6-OH	3	213	2-OMe-4-OH	4
206	2-Me	1	210	2-CN-4-NH_2	3	214	2-OCF_3-5-OH	4
207	2-Ms	1	211	2-NH_2-6-CF_3	3	215	2-OCF_3-5-NO_2	4
208	2-OH-6-Ms	1	212	2-NH_2-5-Ms	3	216	2-OCF_3-5-Ms	4

表１２

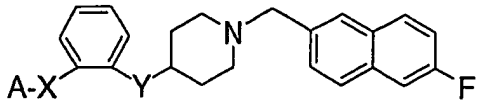


Cmp	R	X	Y	Cmp	R	X	Y
217	H	–	CONH	237	2,6-Cl	S	CONH
218	2-Cl	–	CONH	238	2-CN	S	CONMe
219	H	–	NHCO	239	2-OH	S	CONMe
220	2-Cl	–	NHCO	240	2-OH	S	NHCO
221	2-CN	–	NHCO	241	3-OH	S	SO_2NH
222	H	–	NHCOO	242	2-Cl	SO	CONH
223	2-CN	–	SO_2NH	243	4-Cl	SO	CONMe
224	H	–	OCONH	244	2-OH	NH	CONH
225	H	–	CH_2O	245	2-Cl-6-F	NMe	CONH
226	2-Cl	O	CONH	246	2-Cl	CH_2S	CONH
227	3-Cl	O	NHCO	247	4-OH	CH_2S	CONMe
228	4-Cl	O	NHCO	248	2-Cl-6-OH	CH_2S	CONH
229	2-Cl	O	SO_2NH	249	2-Cl-4-OH	SCH_2	CONH
230	2-Cl	O	NHCOO	250	4-F	OCH_2	CONH
231	2-F-4-OH	O	NHCOO	251	3-CN	CH_2O	CONH
232	2,4,6-Cl	O	NHCOO	252	2-Cl	NHCO	CONH
233	3-Cl	S	CONH	253	2-Cl	CONH	CONH
234	2-CN	S	CONH	254	2-CN	$NHCH_2$	CONH
235	2-OH	S	CONH	255	2-CN	CH_2O-CONH	CONH
236	2-OMe	S	CONH	256	2-OH	SO_2NH	CONH

表１３



(IIy)



(IIz)

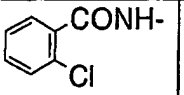
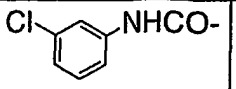
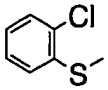
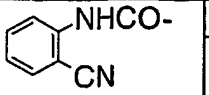
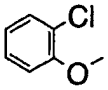
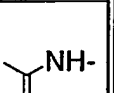
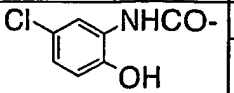
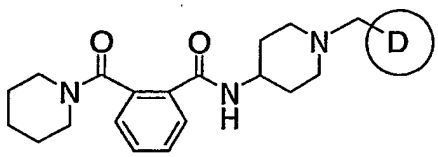
Cmp	Str	A-X	Y	Cmp	Str	A-X	Y
257	(IIy)			265	(IIy)		
258	(IIz)			266	(IIz)		
259	(IIy)			267	(IIy)		NHCONH
260	(IIz)			268	(IIz)		CH_2CONH
261	(IIy)			269	(IIy)		CONH
262	(IIz)			270	(IIz)		NHCO
263	(IIy)	Ph		271	(IIy)	Ph	OCH_2CONH
264	(IIz)			272	(IIz)		$O(CH_2)_2CONH$

表１４



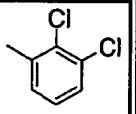
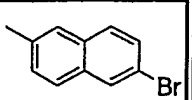
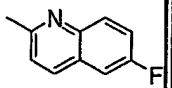
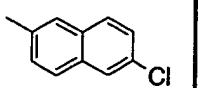
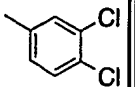
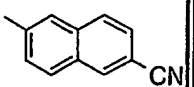
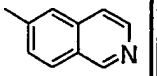
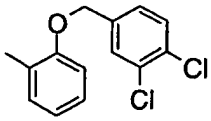
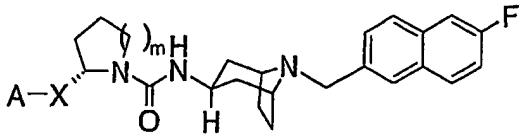
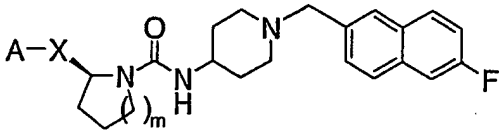
Cmp	D	Cmp	D	Cmp	D	Cmp	D
273		275		277		279	
274		276		278		280	

表１５



(IIu)



(IIv)

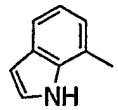
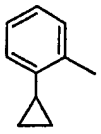
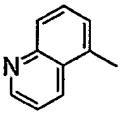
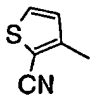
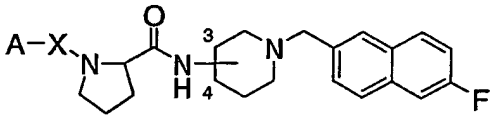
Cmp	Str	A	X	m	Cmp	Str	A	X	m
281	(IIu)		NHCO	1	289	(IIu)		NHCO	1
282			$NHCH_2$	1	290			$NHCH_2$	1
283	(IIv)		NHCO	1	291	(IIv)		NHCO	2
284			$NHCH_2$	1	292			$NHCH_2$	1
285	(IIu)		NHCO	1	293	(IIu)		NHCO	2
286			$NHCH_2$	1	294			$NHCH_2$	1
287	(IIv)		NHCO	1	295	(IIv)		NHCO	1
288			$NHCH_2$	1	296			$NHCH_2$	1

表１６



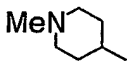
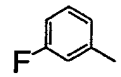
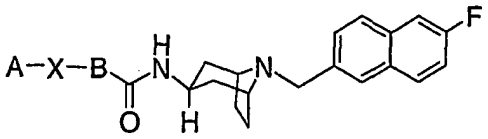
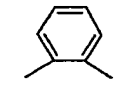
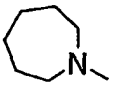
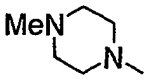
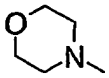
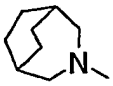
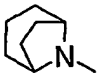
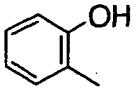
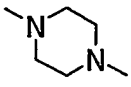
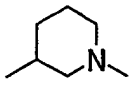
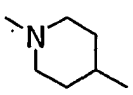
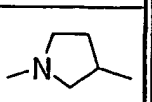
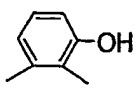
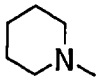
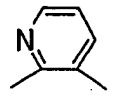
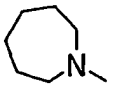
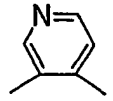
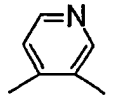
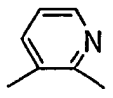
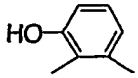
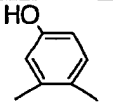
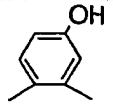
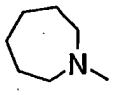
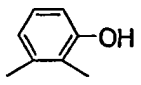
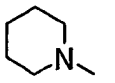
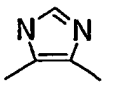
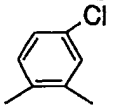
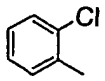
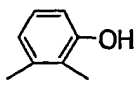
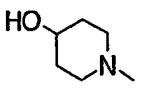
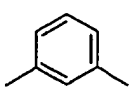
Cmp	A	X	Pos	Cmp	A	X	Pos
297	Ph	$(CH_2)_2OCO$	4	303		NHCO	4
298		CH_2OCO	3	304		OCO	4
299	cHex	OCO	4	305		CH_2OCO	4
300		$(CH_2)_2OCO$	4	306		NHCO	3
301		NHCO	4	307		OCO	3
302		CH_2OCO	4	308		CH_2OCO	4

表１７



Cmp	A	X	B
309		CO	
310		CONH	
311		CH_2O	
312		$COCH_2$	
313		CONH	
314		SO_2	
315		$COCH_2$	
316		CONH	
317		SO_2	
318		CO	
319		CONH	
320		SO_2	
321		CO	
322		CH_2O	
323		SO_2	
324		$COCH_2$	
325		CONH	
326		SO_2	
327		CO	
328		CONH	
329		CH_2O	
330		CO	
331		NHCO	
332		CH_2	
333		NH	
334		NHCO	
335		CH_2O	
336		CO	
337		CH_2	
338		SO_2	
339		CO	
340		NHCO	
341		SO_2	
342		S	
343		CONH	
344		NHCO	

Cmp	A	X	B
345		CO	
346		CONH	
347		SO_2	
348		CO	
349		CONH	
350		SO_2	
351		CO	
352		CONH	
353		SO_2	
354		CO	
355		CONH	
356		SO_2	
357		CO	
358		CONH	
359		SO_2	
360		CO	
361		CONH	
362		SO_2	
363		CO	
364		CONH	
365		SO_2	
366		CO	
367		CONH	
368		SO_2	
369		CO	
370		CONH	
371		SO_2	
372		CO	
373		CONH	
374		SO_2	
375		S	
376		CONH	
377		SO_2	
378		CO	
379		CONH	
380		SO_2	

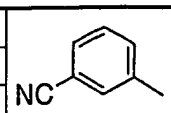
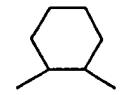
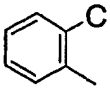
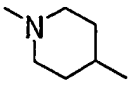
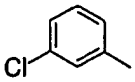
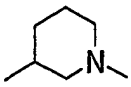
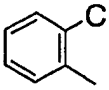
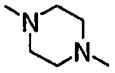
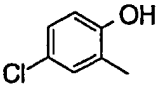
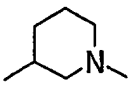
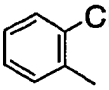
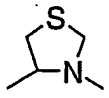
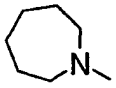
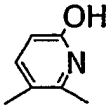
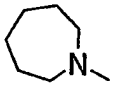
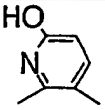
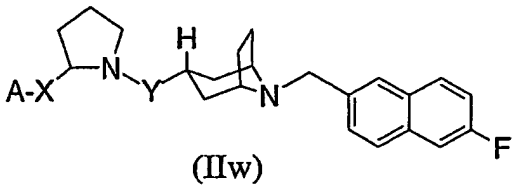
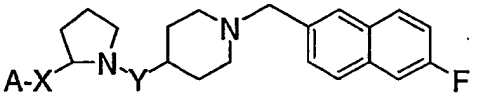
381		NH		393		CO	
382		NHCO		394		NHCO	
383		CH_2O		395		SO_2	
384		CO		396		CO	
385		OCH_2		397		NHCO	
386		SO_2		398		SO_2	
387		CO		399		$NHCH_2$	
388		NHCO		400		NHCO	
389		CH_2O		401		OCH_2	
390		CO		402		CO	
391		CONH		403		CONH	
392		SO_2		404		SO_2	

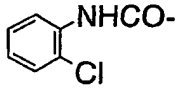
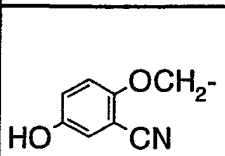
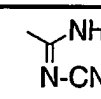
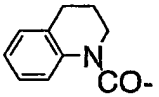
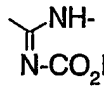
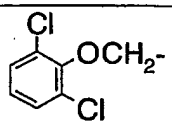
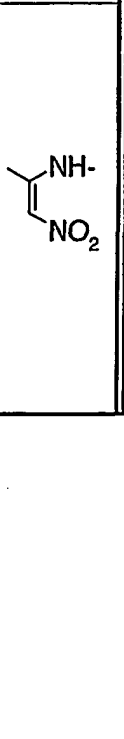
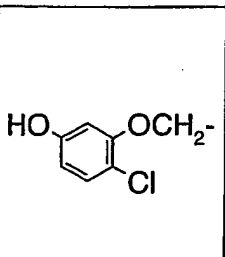
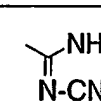
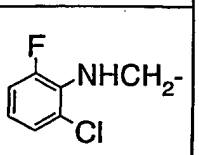
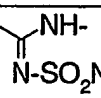
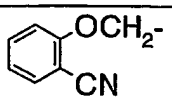
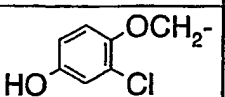
表１８



(IIw)



(IIx)

Cmp	Str	A-X	Y	Cmp	Str	A-X	Y
405	(IIw)			415	(IIw)		
406	(IIx)			416	(IIx)		
407	(IIw)			417	(IIw)		
408	(IIx)			418	(IIx)		
409	(IIw)			419	(IIw)		
410	(IIx)			420	(IIx)		
411	(IIw)			421	(IIw)		
412	(IIx)			422	(IIx)		
413	(IIw)			423	(IIw)		CONH
414	(IIx)			424	(IIx)		COO
				425	(IIw)		CONH
				426	(IIx)		COO

試験例

本発明化合物の作用は以下の薬理試験によって確認された。

1．ヒト末梢血好酸球由来CCR3発現細胞を用いたCCR3拮抗作用の評価

本発明化合物のin vitro CCR3拮抗作用は、ヒトCCR3発現細胞を用いて、CCR3特異的なアゴニストであるヒトeotaxinによって誘導される細胞内カルシウム濃度上昇の抑制作用で評価した。ヒトCCR3をコードするcDNAを正常ヒト末梢血好酸球よりクローニングし、発現ベクターpEF BOS-neo (Nucleic Acids Research. 18(17):5322, 1990) に導入し、pEF BOS-neo-CCR3を作成した。次に、エレクトロポレーション法により、pEF BOS-neo-CCR3をB300-19（マウスpre-B細胞、Cell. 27(2 part 1): 381-390, 1981）にトランスフェクションし、2 mg/mlの抗生物質G418二硫酸塩に耐性な安定株を得た（Blood. 93(1): 34-42, 1999)。この細胞株を1%牛胎児血清を含むRPMI1640培地（Gibco、BRL、メリーランド州、米国）に懸濁し、5 μMのfura-2/AM（同仁化学、熊本、日本）を加え、37℃で30分間インキュベーションした。これを細胞内カルシウム測定溶液（0.1%牛血清アルブミン, 130 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 2.5 mM $CaCl_2$, 5.5 mM glucose, 20 mM HEPES (pH 7.4)）で3回洗浄し、同溶液に懸濁した。細胞懸濁液をスターラーで撹拌しながら340 nm及び380 nmで励起して500 nmの蛍光を測定し、細胞内カルシウム濃度上昇をGrynkiewiczらの方法（J. Biol. Chem. 260 (6): 3440-3450, 1985）により算出した。細胞懸濁液に本発明化合物を添加して1分間前処置した後、ヒトeotaxin（Pepro tech Inc、ニュージャージー州、米国）50 ng/mlを添加することでCCR3受容体を刺激した。本発明化合物の入っていない溶液を添加した際の細胞内カルシウム濃度上昇と様々な濃度の本発明化合物を添加した際の細胞内カルシウム濃度上昇から、本発明化合物のそれぞれの濃度における抑制率を算出し、これらの値をもとに本発明化合物のIC_{50}値（ヒトeotaxin刺激による細胞内カルシウム濃度上昇を50%抑制する濃度）を算出した。

実施例１、１２、２７、６３、６７、６９、７０、７６、８１、８８、９０、９１、９２、９３、９５、９７及び９８の化合物は0.45～0.001 μMのIC_{50}値を示した。また、公知化合物A（GB-1345872号公報に記載のN-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ベンズアミド）は本試験の結果、10 μMで拮抗活性を示さなかった。なお、前出のWO01/10439号公報には、当該公報に記載の化合物が10 μMで20～50%、50～80%又

は80％以上のCCR3受容体拮抗作用を有することが記載されている。従って、前記試験より、本発明化合物は高いCCR3拮抗活性を有することが示された。

２．ヒト末梢血好酸球脱顆粒阻害作用の評価

Eotaxinに代表されるCCR3のリガンドは、CCR3からの刺激により好酸球の脱顆粒を引き起こす。脱顆粒した好酸球はmajor basic protein (MBP)、eosinophil cationic protein (ECP)、eosinophil-derived neurotoxin (EDN)、eosinophil peroxidase (EPO)等の細胞傷害性タンパクを放出し、気道を破壊し、喘息の主症状である気道過敏性を引き起こす。よって、より喘息の病態を反映した評価系として、ヒトeotaxin刺激によるヒト好酸球の脱顆粒を遊離したEDN量として検出し、その阻害作用を検討した。

健常人より提供された全血50 mlをPBSで２倍希釈した後、HISTOPAQUE 1083（登録商標：Sigma、ミズーリ州、米国）上に重層して遠心分離し、密度比重勾配法によって顆粒球分画を得た。この分画を滅菌蒸留水で溶血した後、抗CD16抗体-マイクロビーズと磁気細胞分離システム（Miltenyi Biotec、Bergisch Gladbach、ドイツ）を用い、精製好酸球（好酸球比率>95%）を得た。この好酸球を0.1% BSA含有RPMI1640培地に懸濁し、$4x10^4$/wellとなるように96穴プレートに分注して実験に用いた。なお、各ウェルは前もって2.5% BSA含有PBSにより37℃で２時間処理してブロッキングを行った。ヒトeotaxin 5 ng/mlを添加後、CO_2インキュベーター内に細胞を４時間静置した。この後、細胞上清を回収して上清中のEDN量をPharmacia EPX RIAキット（Pharmacia Corporation、ニュージャージー、米国）によって測定した。ヒトeotaxinによる刺激時にDMSOに溶解した化合物を添加し（最終DMSO濃度0.1%）EDN遊離に対する阻害作用をIC_{50}値（ヒトeotaxin刺激によるEDN遊離を50%抑制する濃度）で示した。

本試験において実施例１，１２，２７，６３の化合物は0.50～21 nMのIC_{50}値を示した。

３．好酸球遊走阻害活性の評価

Dasらの方法（J. Immunol. 159(3): 1466-1473, 1997）を一部改良し、eotaxin投与によって誘導される腹腔内好酸球数の増加に対する抑制作用で本発明化合物のCCR3拮抗作用を評価した。試験開始1日目及び8日目に卵白アルブミン（OVA; 0.1 mg）及び水酸化アルミニウム（3.3 mg）を含む0.4 mlのリン酸緩衝食塩水（PBS）を生

後6-8週齢の雌性BALB/cマウスに腹腔内注射することにより感作した。15日目にマウスeotaxin（Pepro tech Inc、ニュージャージー州、米国）を一匹あたり500 ng（0.1%牛血清アルブミン含有PBS 0.5 mlに溶解）腹腔内注射した。本発明化合物又は溶媒をeotaxin投与の30～60分前に投与した。Eotaxin投与の6時間後に断頭によりマウスを致死せしめ、1 U/mlヘパリン含有生理食塩水5 mlで腹腔内を洗浄し、細胞を回収した。総細胞数はセルタックα（登録商標：日本光電、東京、日本）により測定した。Cytospin 3（登録商標：Shandon、ピッツバーグ州、米国）にて作製した塗末標本をDiff-Quik（登録商標：国際試薬株式会社、神戸、日本）で染色し、光学顕微鏡下で任意の300個の細胞中の好酸球数を測定し、その割合を総細胞数にかけることにより腹腔内へ遊走した好酸球数を算出した。本発明化合物の入っていない溶媒を投与した際の好酸球数と本発明化合物を投与した際の好酸球数から、本発明化合物の抑制率を算出した。

前記実験より、本発明化合物はCCR3拮抗作用を有し、好酸球の活性化又は遊走を阻害することが確認され、CCR3の関与する疾患、炎症性細胞、特に好酸球の関与する疾患の予防・治療薬として有用であることが示された。

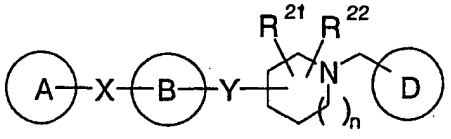
本明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書中にとり入れるものとする。

産業上の利用の可能性

本発明化合物は医薬製剤の活性成分として有用である。特にCCR3に結合し、CCR3発現細胞の活性化を抑制する作用（CCR3拮抗作用）を有するため、CCR3の関与する疾患、特に好酸球等の炎症性細胞の関与する炎症性、アレルギー性又は自己免疫疾患（喘息、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、慢性関節リウマチ、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎、クローン病等）、並びにHIV感染とそれに伴う脳炎及び痴呆症等の予防又は治療薬として有用である。

請 求 の 範 囲

1．次式（Ｉ）で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を含有するCCR3拮抗剤。



（Ｉ）

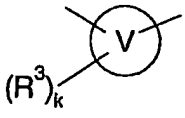
（式中の記号は以下の意味を示す。

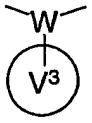
A：H、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環、置換されていてもよい架橋されたシクロアルキル又は置換されていてもよいシクロアルキル；

X：結合、$-R^{00}-$、C_{2-6}アルケニレン、C_{2-6}アルキニレン、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-NR^4-$、-CO-、$-CO_2-$、$-CONR^4-$、$-NR^4CO-$、$-NR^4-CO_2-$、$-NR^4-CO-NR^5-$、$-NR^4SO_2-$、$-SO_2NR^4-$、-O-CO-、$-O-CO-NR^4-$、$-R^{00}-O-$、$-R^{00}-S-$、$-R^{00}-SO-$、$-R^{00}-SO_2-$、$-R^{00}-NR^4-$、$-R^{00}-CO-$、$-R^{00}-O-CO-$、$-R^{00}-CO_2-$、$-R^{00}-CONR^4-$、$-R^{00}-NR^4CO-$、$-R^{00}-NR^4-CO_2-$、$-R^{00}-NR^4-CO-NR^5-$、$-R^{00}-NR^4SO_2-$、$-R^{00}-SO_2NR^4-$、$-R^{00}-O-CO-NR^4-$、$-O-R^{00}-$、$-S-R^{00}-$、$-SO-R^{00}-$、$-SO_2-R^{00}-$、$-NR^4-R^{00}-$、$-CO-R^{00}-$、$-CONR^4-R^{00}-$、$-NR^4CO-R^{00}-$、$-NR^4-CO-NR^5-R^{00}-$、$-NR^4SO_2-R^{00}-$、$-SO_2NR^4-R^{00}-$又は$-O-CO-NR^4-R^{00}-$；

R^{00}：置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン；

R^4及びR^5：同一又は互いに異なって、H又はC_{1-6}アルキル；或いはR^4とR^5が一体となってそれらが結合する原子とともに含窒素飽和ヘテロ環；

B：

又は

；

V： 炭化水素環及び５～６員の単環～三環式ヘテロ環から選択される環からなる二価基；

V^3： 炭化水素環及びヘテロ環から選択される単環～三環式の環基；

R^3： ハロゲン、$-R^0$、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、-OH、-SH、$-N(R^4)_2$、-CHO、$-CO_2R^4$、$-CON(R^4)_2$、$-NR^4CO-R^0$、$-NR^4CO-$(置換されていてもよいア

リール)、-NR^4-CO-NR^5-R^0、-NR^4SO_2-R^0、-NR^4SO_2-(置換されていてもよいアリール)、-O-R^0、-S-R^0、-SO-R^0、-SO_2-R^0、-SO_2NR^4-R^0又は-SO_2NR^4-(置換されていてもよいアリール)；

R^0： 置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；

k： 0、1又は2；

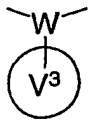
W： CH又はN；

Y：-$CONR^4$-、-NR^4CO-、-NR^4-CO_2-、-CO-、-R^{00}-$CONR^4$-、-R^{00}-NR^4CO-、-C_{2-6}アルケニレン-$CONR^4$-、-C_{2-6}アルケニレン-NR^4CO-、-C_{2-6}アルキニレン-$CONR^4$-、-C_{2-6}アルキニレン-NR^4CO-、-O-R^{00}-$CONR^4$-、-O-R^{00}-NR^4CO-、-S-R^{00}-$CONR^4$-、-S-R^{00}-NR^4CO-、-SO-R^{00}-$CONR^4$-、-SO-R^{00}-NR^4CO-、-NR^4-R^{00}-$CONR^4$-、-NR^4-R^{00}-NR^4CO-、-SO_2NR^4-、-R^{00}-SO_2NR^4-、-NR^4CONR^5-、-CO_2-、-O-CO-NR^4-、-O-R^{00}-、-R^{00}-O-、-C(=N-CO_2C_{1-4}アルキル)-NR^4-、-C(=N-SO_2C_{1-4}アルキル)-NR^4-、-C(=N-SO_2NH_2)-NR^4-、-C(=CH-NO_2)-NR^4-又は-C(=N-CN)-NR^4-；

R^{21}及びR^{22}：同一又は互いに異なって、-H、-R^0、ハロゲン、-OH、-O-C_{1-6}アルキル、-CN、-$CONH_2$、-CO_2H又は-CO_2-C_{1-6}アルキル；或いはR^{21}及びR^{22}が一体となってオキソ基を形成してもよく、或いはR^{21}及びR^{22}が一体となってヘテロ原子で中断されていてもよいC_{1-6}アルキレンとしてR^{21}及びR^{22}が結合する環とスピロ環又は架橋環を形成してもよい；

n： 0、1又は2；

D： 置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環又は置換されていてもよいシクロアルキル。

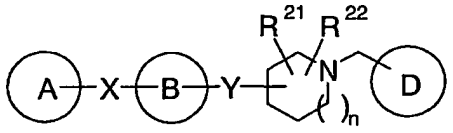
但し、Bが  で示される基のとき、Xは結合、かつ、Aは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環又は置換されていてもよいシクロアルキルを表す。また、AがH、Xが結合、Bがフェニル、かつ、YがCONHの場合、Dはフェニル以外の基を表す。

更に、以下の化合物を除く：Yが-$CONR^4$-又は-NR^4CONR^5-であり、かつ、(i) Xが結合、-R^{00}-、-O-、-R^{00}-SO_2-又は-SO_2-R^{00}-、(ii) Xが-SO_2-、-NR^4-、-NR^4CO-、-NR^4SO_2-、

$-NR^4-R^{00}-$又は$-R^{00}-S-$、かつ、Aが無置換のシクロアルキル、(iii) Xが$-R^{00}-NR^4-$、$-R^{00}-NR^4-CO-$又は$-R^{00}-NR^4SO_2-$、かつ、Aが無置換のシクロアルキル又は無置換のフェニル、(iv) Xが$-CO-$、かつ、Aが(ハロゲン、NO_2、CN、C_{1-6}アルキル、ハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキレン-フェニル、$O-C_{1-6}$アルキル、$O-$(ハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキル)、SO_2-C_{1-6}アルキル、$CONH_2$、CO_2H及びCO_2-C_{1-6}アルキル)から選択される基のみで置換されていてもよいフェニル、又は、(v) Xが$-SO_2-$、$-CO-$又は$-R^{00}-CO-$、R^{21}及びR^{22}がともにH、かつ、Bが環原子である窒素原子を介してXと結合し、更に当該窒素原子と隣接する炭素原子を介してYと結合する含窒素飽和ヘテロ環である化合物。)

2．Yが$-CONR^4-$、$-NR^4CO-$、$-NR^4-CO_2-$、$-CO-$、$-R^{00}-CONR^4-$、$-R^{00}-NR^4CO-$、$-C_{2-6}$アルケニレン$-CONR^4-$、$-C_{2-6}$アルケニレン$-NR^4CO-$、$-C_{2-6}$アルキニレン$-CONR^4-$、$-C_{2-6}$アルキニレン$-NR^4CO-$、$-O-R^{00}-CONR^4-$、$-O-R^{00}-NR^4CO-$、$-S-R^{00}-CONR^4-$、$-S-R^{00}-NR^4CO-$、$-SO-R^{00}-CONR^4-$、$-SO-R^{00}-NR^4CO-$、$-NR^4-R^{00}-CONR^4-$、$-NR^4-R^{00}-NR^4CO-$、$-SO_2NR^4-$、$-R^{00}-SO_2NR^4-$又は$-NR^4CONR^5-$である請求の範囲1記載の剤。

3．次式（II）で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。



(II)

(式中の記号は以下の意味を示す。

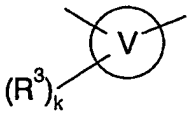
A：置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環、置換されていてもよい架橋されたシクロアルキル又は置換されていてもよいシクロアルキル；

X：結合、$-R^{00}-$、C_{2-6}アルケニレン、C_{2-6}アルキニレン、$-O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-NR^4-$、$-CO-$、$-CO_2-$、$-CONR^4-$、$-NR^4CO-$、$-NR^4-CO_2-$、$-NR^4-CO-NR^5-$、$-NR^4SO_2-$、$-SO_2NR^4-$、$-O-CO-$、$-O-CO-NR^4-$、$-R^{00}-O-$、$-R^{00}-S-$、$-R^{00}-SO-$、$-R^{00}-SO_2-$、$-R^{00}-NR^4-$、$-R^{00}-CO-$、$-R^{00}-O-CO-$、$-R^{00}-CO_2-$、$-R^{00}-CONR^4-$、$-R^{00}-NR^4CO-$、$-R^{00}-NR^4-CO_2-$、$-R^{00}-NR^4-CO-NR^5-$、$-R^{00}-NR^4SO_2-$、$-R^{00}-SO_2NR^4-$、$-R^{00}-O-CO-NR^4-$、$-O-R^{00}-$、$-S-R^{00}-$、$-SO-R^{00}-$、$-SO_2-R^{00}-$、$-NR^4-R^{00}-$、$-CO-R^{00}-$、$-CONR^4-R^{00}-$、$-NR^4CO-R^{00}-$、

$-NR^4-CO-NR^5-R^{00}-$、$-NR^4SO_2-R^{00}-$、$-SO_2NR^4-R^{00}-$又は$-O-CO-NR^4-R^{00}-$；

R^{00}： 置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン；

R^4及びR^5：同一又は互いに異なって、H又はC_{1-6}アルキル；或いはR^4とR^5が一体となってそれらが結合する原子とともに含窒素飽和ヘテロ環；

B：  ；

V： 炭化水素環及び5～6員の単環～三環式ヘテロ環から選択される環からなる二価基；

R^3： ハロゲン、$-R^0$、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、-OH、-SH、$-N(R^4)_2$、-CHO、$-CO_2R^4$、$-CON(R^4)_2$、$-NR^4CO-R^0$、$-NR^4CO-$(置換されていてもよいアリール)、$-NR^4-CO-NR^5-R^0$、$-NR^4SO_2-R^0$、$-NR^4SO_2-$(置換されていてもよいアリール)、$-O-R^0$、$-S-R^0$、$-SO-R^0$、$-SO_2-R^0$、$-SO_2NR^4-R^0$又は$-SO_2NR^4-$(置換されていてもよいアリール)；

R^0： 置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；

k： 0、1又は2；

Y：$-CONR^4-$、$-NR^4CO-$、$-NR^4-CO_2-$、-CO-、$-R^{00}-NR^4CO-$、$-C_{2-6}$アルケニレン$-CONR^4-$、$-C_{2-6}$アルケニレン$-NR^4CO-$、$-C_{2-6}$アルキニレン$-CONR^4-$、$-C_{2-6}$アルキニレン$-NR^4CO-$、$-O-R^{00}-CONR^4-$、$-O-R^{00}-NR^4CO-$、$-S-R^{00}-CONR^4-$、$-S-R^{00}-NR^4CO-$、$-SO-R^{00}-CONR^4-$、$-SO-R^{00}-NR^4CO-$、$-NR^4-R^{00}-NR^4CO-$、$-SO_2NR^4-$、$-R^{00}-SO_2NR^4-$、$-NR^4CONR^5-$、$-CO_2-$、$-O-CO-NR^4-$、$-O-R^{00}-$、$-R^{00}-O-$、$-C(=N-CO_2C_{1-4}$アルキル$)-NR^4-$、$-C(=N-SO_2C_{1-4}$アルキル$)-NR^4-$、$-C(=N-SO_2NH_2)-NR^4-$、$-C(=CH-NO_2)-NR^4-$又は$-C(=N-CN)-NR^4-$；

R^{21}及びR^{22}：同一又は互いに異なって、-H、$-R^0$、ハロゲン、-OH、$-O-C_{1-6}$アルキル、-CN、$-CONH_2$、$-CO_2H$又は$-CO_2-C_{1-6}$アルキル；或いはR^{21}及びR^{22}が一体となってオキソ基を形成してもよく、或いはR^{21}及びR^{22}が一体となってヘテロ原子で中断されていてもよいC_{1-6}アルキレンとしてR^{21}及びR^{22}が結合する環とスピロ環又は架橋環を形成してもよい；

n： 0、1又は2；

D： 置換基R^1を1～5個有する、単環又は二環式アリール；

R^1： $-R^{11}$、$-Z^1-R^0$又は$-Z^2-R^{12}$で示される基；

R^{11}： ハロゲン、-CN、$-R^0$、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環又は置換されていてもよいシクロアルキル；

Z^1： -O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-NR^4-$、-CO-、$-CO_2-$、$-CONR^4-$、$-NR^4CO-$、$-NR^4-CO-NR^5-$、$-NR^4SO_2-$、$-SO_2NR^4-$、$-NR^4-CO_2-$、$-R^{00}-O-$、$-R^{00}-S-$、$-R^{00}-SO-$、$-R^{00}-SO_2-$、$-R^{00}-NR^4-$、$-R^{00}-CO-$、$-R^{00}-CONR^4-$、$-R^{00}-NR^4CO-$、$-R^{00}-NR^4-CO-NR^5-$、$-R^{00}-NR^4SO_2-$、$-R^{00}-SO_2NR^4-$又は$-R^{00}-O-CO-NR^4-$；

Z^2： $-R^{00}-$、C_{2-6}アルケニレン、C_{2-6}アルキニレン、$-O-R^{00}-$、$-S-R^{00}-$、$-SO-R^{00}-$、$-SO_2-R^{00}-$、$-NR^4-R^{00}-$、$-CO-R^{00}-$、$-CONR^4-R^{00}-$、$-NR^4CO-R^{00}-$、$-NR^4-CO-NR^5-R^{00}-$、$-NR^4SO_2-R^{00}-$、$-SO_2NR^4-R^{00}-$、$-NR^4-CO_2-R^{00}-$又はZ^1に記載の基；

R^{12}： H、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロ環又は置換されていてもよいシクロアルキル。

但し、以下の化合物を除く：Yが$-CONR^4-$又は$-NR^4CONR^5-$であり、かつ、(i) Xが結合、$-R^{00}-$、-O-、$-R^{00}-SO_2-$又は$-SO_2-R^{00}-$、(ii) Xが$-SO_2-$、$-NR^4-$、$-NR^4CO-$、$-NR^4SO_2-$、$-NR^4-R^{00}-$又は$-R^{00}-S-$、かつ、Aが無置換のシクロアルキル、(iii) Xが$-R^{00}-NR^4-$、$-R^{00}-NR^4-CO-$又は$-R^{00}-NR^4SO_2-$、かつ、Aが無置換のシクロアルキル又は無置換のフェニル、(iv) Xが-CO-、かつ、Aが(ハロゲン、NO_2、CN、C_{1-6}アルキル、ハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキレン-フェニル、$O-C_{1-6}$アルキル、O-(ハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキル)、SO_2-C_{1-6}アルキル、$CONH_2$、CO_2H及びCO_2-C_{1-6}アルキル)から選択される基のみで置換されていてもよいフェニル、又は、(v) Xが$-SO_2-$、-CO-又は$-R^{00}-CO-$、R^{21}及びR^{22}がともにH、かつ、Bが環原子である窒素原子を介してXと結合し、更に当該窒素原子と隣接する炭素原子を介してYと結合する含窒素飽和ヘテロ環である化合物。）

4．Dが置換基R^1を1～5個有するナフチルである請求の範囲３記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

5．(S)-N2-(2-クロロフェニル)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、

(S)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-N2-(2-ニトロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、(S)-N2-(2,6-ジクロロフェニル)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、(S)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-N2-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、(S)-N2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、(S)-N2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、(S)-N2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-N1-{1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、(S)-N2-(2-シアノフェニル)-N1-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-2-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド、2-[(2-クロロフェニル)スルファニル]-N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ベンズアミド、(S)-2-[(2-シアノフェノキシ)メチル]-N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ピロリジン-1-カルボキサミド、(S)-1-(N-シアノ-N'-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}カルバミミドイル)-N-(2-シアノフェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド、N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-2-ヒドロキシ-6-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド、2-(アゼパン-1-カルボニル)-N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ベンズアミド、N-{exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-3-(ピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-カルボキサミド及び2-(3-アザビシクロ [3.2.2]ノナン-3-カルボニル)-N-{exo-8-[(6-フ

ルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}ベンズアミドからなる群から選択される請求の範囲３記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

６．請求の範囲３記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

７．請求の範囲３記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とからなるCCR3拮抗剤である医薬組成物。

８．炎症性細胞の遊走又は活性化の抑制剤である請求の範囲６記載の医薬組成物。

９．炎症性、アレルギー性又は自己免疫疾患の予防又は治療剤である請求の範囲６記載の医薬組成物。

１０．喘息の予防又は治療剤である請求の範囲６記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP01/07321

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07D207/14, 451/04, 211/46, 401/06, 401/14, 211/58, 409/14, 403/12, 409/12, 211/34, 211/62, A61K31/4545, 31/445, 31/4468, 31/4709, 31/4725, 31/55, 31/497, 31/5377, A61P43/00, 29/00, 37/08, 37/06, 11/06
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] C07D207/14, 451/04, 211/46, 401/06, 401/14, 211/58, 409/14, 403/12, 409/12, 211/34, 211/62, A61K31/4545, 31/445, 31/4468, 31/4709, 31/4725, 31/55, 31/497, 31/5377

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 00/76514 A (Merck & Co., Inc.), 21 December, 2000 (21.12.00), the whole document (Family: none)	1-10
X	JP 8-198751 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 August, 1996 (06.08.96), Claims; Par. Nos. [0073], [0074]; working examples 13, 14 (Family: none)	3,6,7,10
X	JP 7-505868 A (Glaxo Group Limited), 29 June, 1995 (29.06.95), Claims; example 35 & WO 93/20071 A	3,6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 September, 2001 (12.09.01)	25 September, 2001 (25.09.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号　PCT／JP01／07321

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int cl' C07D207/14, 451/04, 211/46, 401/06, 401/14, 211/58, 409/14, 403/12, 409/12, 211/34, 211/62, A61K31/4545, 31/445, 31/4468, 31/4709, 31/4725, 31/55 /497 /5377, A61P43/00, 29/00, 37/08, 37/06, 11/06

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int cl' C07D207/14, 451/04, 211/46, 401/06, 401/14, 211/58, 409/14, 403/12, 409/12, 211/34, 211/62, A61K31/4545, 31/445, 31/4468, 31/4709, 31/4725, 31/55 /497 /5377

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA（STN），REGISTRY（STN），WPIDS（STN）

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
P，X	WO 00／76514 A（MERCK & CO.，INC.）21．12月．2000（21．12．00）文献全体（ファミリーなし）	1～10
X	JP 8－198751 A（山之内製薬株式会社）6．8月．1996（06．08．96）特許請求の範囲、【0073】【0074】、実施例13，14（ファミリーなし）	3，6，7，10
X	JP 7－505868 A（グラクソ、グループ、リミテッド）29．6月．1995（29．06．95）特許請求の範囲、例35 & WO 93／20071 A	3，6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
12．09．01	25.09.01

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ISA／JP）
郵便番号100－8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）　4P　8615
内藤　伸一

電話番号　03－3581－1101　内線　3492